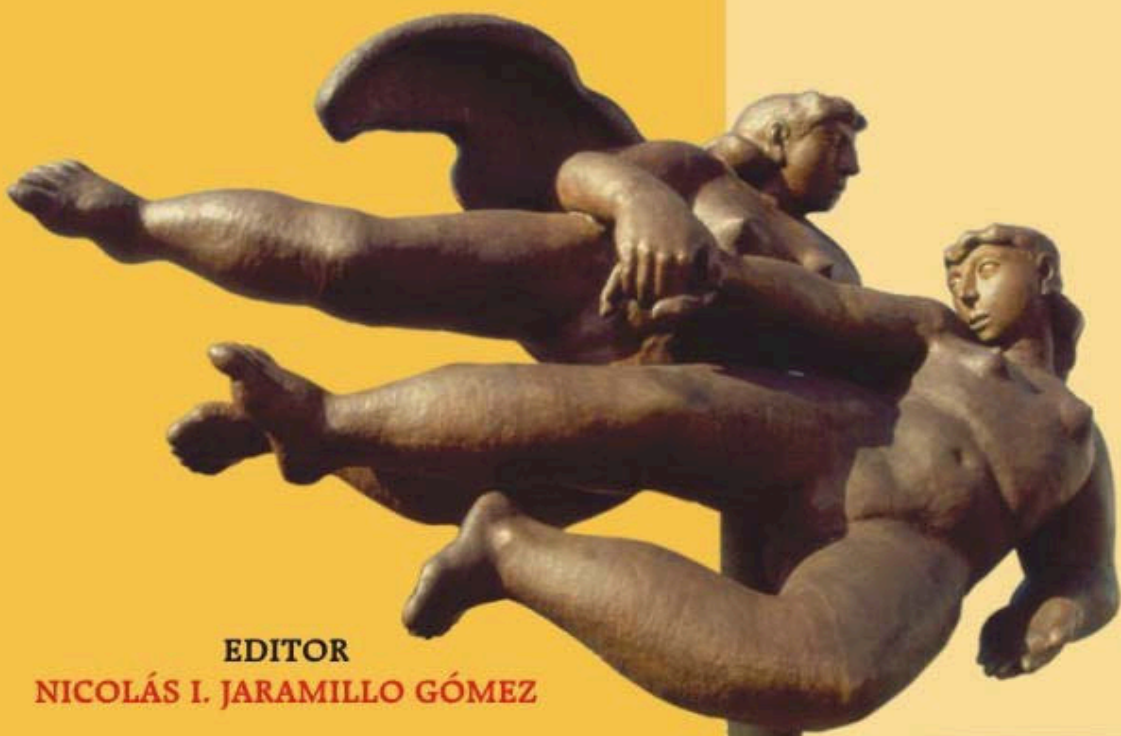


Factores de Riesgo Cardiovascular



“Mitos y realidades”



EDITOR
NICOLÁS I. JARAMILLO GÓMEZ

*Esta obra fue llevada a cabo gracias
al tesón y la capacidad de trabajo
inagotable de mi esposa
Gloria Restrepo, la que no sólo
me acompañó, sino que aportó
su experiencia como diseñadora gráfica.*

*A mis tres hijas:
Sara, Valentina e Isabella,
a las cuales les robo ese tiempo
que tanto necesitan.*

Factores de Riesgo Cardiovascular

Mitos y Realidades

Nicolás I. Jaramillo Gómez

Editor

Advertencia:

La Medicina, es una ciencia en constante desarrollo. Como surgen diversos conocimientos que producen cambios en las formas terapéuticas; el editor y los autores han realizado el mayor esfuerzo para que las dosis de los medicamentos sean precisas y acordes a lo establecido en el momento de su publicación. No obstante, ante la posibilidad de errores humanos y cambios en la medicina, ni el editor, ni cualquier otra persona, que haya podido participar en la preparación de este documento garantizan que la información contenida sea precisa o completa; tampoco son responsables, de errores u omisiones ni de los resultados que de las intervenciones se puedan derivar.

Por esto es recomendable consultar otras fuentes de datos, de manera especial, las hojas de información adjuntas en los medicamentos. No se han introducido cambios en las dosis recomendadas o en las contraindicaciones de los diversos productos; esto es de particular importancia especialmente en los fármacos de introducción reciente.

También es recomendable consultar los valores normales de los laboratorios ya que éstos pueden variar por las diferentes técnicas. Todas las recomendaciones terapéuticas deben ser producto de análisis, del juicio clínico y la individualización particular de cada paciente.

Factores de riesgo cardiovascular

ISBN: 958-97098-7-7

Editor:

Nicolás I. Jaramillo Gómez

Portada:

La medicina y la salud obra del
Maestro Rodrigo Arenas Betancur

Primera edición:

Agosto de 2004

Tiraje:

1700 ejemplares

Correctora de estilos:

Eunice Díaz González

Diagramación e impresión:

Editorial Marín Vieco Ltda.
email: emarinvieco@epm.net.co

CONTENIDO

Indice de autores	7
--------------------------------	----------

Prefacio

<i>Yolanda Torres de Galvis</i>	11
---------------------------------------	-----------

Introducción

<i>Nicolás I. Jaramillo Gómez</i>	13
---	-----------

1. Aspectos epidemiológicos:

factores de riesgo a la luz de Framingham

<i>Yolanda Torres de Galvis, Nicolás I. Jaramillo Gómez</i>	15
---	-----------

2. Hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular

<i>Francisco López Arteaga</i>	51
--------------------------------------	-----------

3. Diabetes mellitus como factor de riesgo cardiovascular

<i>Carlos Francisco Jaramillo Muñoz</i>	65
---	-----------

4. Dislipidemias: factor de riesgo

Sergio González López, Clara Saldarriaga Giraldo,

<i>Nicolás I. Jaramillo Gómez</i>	101
---	------------

5. Colesterol HDL Bajo y su Efecto en el Riesgo Cardiovascular

<i>Nicolás I. Jaramillo Gómez</i>	125
---	------------

6. Triglicéridos y Lipoproteína (a)

como factores de riesgo cardiovascular

<i>Juan Andrés Delgado Restrepo</i>	139
---	------------

<i>Factores de riesgo cardiovascular, mitos y realidades</i>	5
--	----------

7. Tabaquismo: Enfoque para un manejo integral	
Ubier Eduardo Gómez Calzada, Mónica Ramírez Osorio	
Nicolás I. Jaramillo Gómez	155
8. Obesidad como factor de riesgo coronario	
Alexis Llamas Jiménez	191
9. Síndrome metabólico	
José Fernando Botero Arango, Nicolás I. Jaramillo Gómez	205
10. Sedentarismo como factor de riesgo para aterosclerosis	
Carlos José Jaramillo Gómez	229
11. Mitos y realidades sobre la alimentación y su relación con la enfermedad cardiovascular	
Doris Pareja Acevedo	239
12. Homocisteína como factor de riesgo cardiovascular emergente	
Nicolás I. Jaramillo Gómez	253
13. Proteína C reactiva	
Guillermo Blanco López	283
14. Papel de la infección crónica en el proceso de la aterosclerosis coronaria	
Luz Ángela Cubillos Garzón, Juan Pablo Casas Romero, Carlos León Alviar Restrepo	313
15. El fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular	
Germán Campuzano Maya	343
16. Menopausia como factor de riesgo cardiovascular	
Fabio Sánchez Escobar, Pablo Robles Vergara	361
17. Factores Psicosociales	
José Fernando Orrego Palacio, Luis Gaviria Vélez	385

Índice de autores

EDITOR

Nicolás I. Jaramillo Gómez, MD

Médico, Universidad de Antioquia

Internista, Universidad Pontificia Bolivariana

Cardiólogo, Universidad Pontificia Bolivariana

Especialista en métodos no invasivos cardíacos, Brigham and Woman Hospital,

Universidad de Harvard, Estados Unidos

Cardiólogo Intervencionista, Hospital Reina Sofía, Universidad de Córdoba, España

Laboratorio de métodos invasivos cardiológicos, Clínica Las Américas, Medellín.

Cardiólogo clínico y métodos no invasivos cardiológicos, Centro de Rehabilitación y medicina del ejercicio, CEMDE, Medellín

Dirección académica y científica del programa: Especialización en Promoción de la Salud y Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares

Facultad de Educación - Facultad de Medicina Universidad de Antioquia

Profesor adscrito al CES

COLABORADORES

Alexis Llamas Jiménez, MD

Especialista en medicina Interna y cardiología

Cardióloga no invasiva

Laboratorio de métodos no invasivos

Clínica Las Américas, Medellín

Carlos León Alviar Restrepo, MD

Auxiliar de Investigaciones

Médico Institucional, CEMDE, Medellín

Carlos Francisco Jaramillo Muñoz, MD

Especialista en medicina Interna y cardiología
Cardiólogo intervencionista
Laboratorio de métodos invasivos cardiológicos
Clínica Las Américas, INCARE, Medellín.

Carlos José Jaramillo Gómez, MD

Especialista en medicina Interna y Rehabilitación Cardíaca
Profesor Titular Departamento Medicina Interna y Cardiología
Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia
Médico Institucional, CEMDE, Medellín

Clara Saldarriaga Giraldo, MD

Médica General
Programa Rehabilitación Cardíaca – CEMDE
Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín

Doris Pareja Acevedo

Nutricionista Dietista
Especialista en servicios de Alimentación y nutrición
Nutricionista Institucional, Clínica Las Américas, Medellín

Fabio Sanchez Escobar, MD

Especialista en ginecología y obstetricia, y endocrinología
Profesor departamento de obstetricia y ginecología
Universidad de Antioquia, Medellín
Médico Institucional Clínica Las Américas

Francisco López Arteaga, MD

Especialista en medicina Interna y cardiología
Cardiólogo Institucional
Clínica Las Américas y Clínica Cardiovascular Santa María, Medellín

Germán Campuzano Maya, MD

Especialista en medicina Interna y hematología
Director del Instituto Hematológico, Medellín

Guillermo Blanco López, MD

Especialista en medicina Interna y cardiología
Cardiólogo intervencionista
Laboratorio de métodos invasivos cardiológicos, Clínica Las Américas y Hospital
Universitario San Vicente de Paúl
Docente CES, Medellín

José Fernando Botero Arango, MD

Especialista en medicina interna y endocrinología
Médico Institucional Hospital Pablo Tobón Uribe
Docente, Universidad Pontificia Bolivariana, Medellín

José Fernando Orrego Palacio, MD

Especialista en Psiquiatría
Médico Psiquiatra
Clínica Las Américas, Medellín

Juan Andrés Delgado Restrepo, MD

Especialista en medicina Interna y cardiología
Cardiólogo intervencionista
Laboratorio de métodos invasivos cardiológicos, Clínica Las Américas
Coordinador Servicio de Hemodinámica, Hospital Universitario San Vicente de Paúl,
Medellín

Juan Pablo Casas Romero

Médico general
Post-doctoral research fellow. Centre for Clinical Pharmacology
Department of Medicine, British Heart Foundation
Laboratories, University College London. UK.

Luis Gaviria Vélez, Ph.D.

Doctorado en psicología, énfasis en Psicofisiología
Master en ciencias del comportamiento, con énfasis en psicofisiología clínica
Postgrado en bioinformación (Biofeedback) en desórdenes por estrés
Postgrado en rehabilitación neuromuscular y EMG computarizado
Postgrado en psicoterapia asistida con bioinformación (Biofeedback)
Pregrado en medicina de la conducta (Behavioral Medicine)
Medicina del Estrés, Unidad de Cuidados Intensivos, Clínica Las Américas
Conferencista de la American Cancer Society, USA.
Asesor del Departamento de Educación de los Estados Unidos

Luz Angela Cubillos Garzón, MD

Especialista en Medicina Interna, Cardiología
Especialista en Falla Cardíaca
Médico línea cardiovascular y metabólica Pfizer Colombia

Mónica Sirley Ramírez Osorio, MD

Médica General

Departamento de Toxicología

Facultad de Medicina Universidad de Antioquia , Medellín

Pablo Robles Vergara, MD

Especialista en Medicina Interna

Docente, Universidad de Antioquia

Médico Institucional, Clínica Las Vegas, Medellín

Sergio González López, MD

Especialista en medicina Interna y cardiología

Cardiólogo no invasivo

Laboratorio de métodos no invasivos

Clínica Las Américas, Medellín

Ubier Eduardo Gómez Calzada, MD

Especialista en Toxicología

Profesor Farmacología y Toxicología

Universidad de Antioquia, Medellín

Yolanda Torres de Gálviz, MD

Especialista epidemiología y Magíster en salud pública

Directora de Investigaciones

Facultad de Medicina – CES, Medellín

CORRECTORES ACADEMICOS

Fabio Sánchez Escobar, MD

Carlos José Jaramillo Gómez, MD

Nicolás I. Jaramillo Gómez, MD

Ubier Eduardo Gómez Calzada, MD

Carlos León Alviar Restrepo, MD

Gloria de Ossa Restrepo

Miriam Posada Jaramillo

Luis Gaviria Vélez

Prefacio

Yolanda Torres de Galvis

El libro que tenemos hoy en nuestras manos sobre factores de riesgo cardiovascular tiene como propósito principal ofrecer a profesores, estudiantes y clínicos, en su práctica del día a día, la recolección de material especializado sobre el tema, con base en la revisión de la más reciente evidencia científica.

Desde la clínica se revisan los conocimientos generados en la investigación epidemiológica, desde la última mitad del siglo XX hasta la fecha, documentando la evidencia para entender la naturaleza de la enfermedad cardiovascular, analizándola, y haciendo valiosas interpretaciones para ser aplicadas en el tratamiento y prevención del grupo de enfermedades que en nuestro medio ocupan el primer lugar en mortalidad y generan alta demanda de servicios de salud de alta complejidad, afectando el bienestar, la expectativa y la calidad de vida de nuestra población.

La bondad de esta obra radica en que tiende el puente entre el conocimiento

científico y la posibilidad de su aplicación en nuestro medio. Puede ser utilizada para la orientación de los programas preventivos en la comunidad en general, como estrategias poblacionales ya sea como prevención primaria, hoy definida como prevención primordial, o en la aplicación de la prevención secundaria para el diagnóstico temprano y la orientación de las intervenciones de tratamiento oportuno en el individuo en riesgo, y aún como prevención terciaria en personas con alto riesgo, diagnosticadas o tratadas tardíamente, pero a las cuales todavía se les pueden ofrecer oportunidades de mejorar su pronóstico y calidad de vida.

El libro presenta la revisión, síntesis y recomendaciones sobre los *factores de riesgo clásicos* como la hipertensión arterial, el tabaquismo y la problemática del fumador pasivo, las HDL bajas o las LDL altas y los *factores de riesgo emergentes* como la homocisteína, la proteína C reactiva, el fibrinógeno, los factores inflamatorios, la lipoproteína (a) y el síndrome metabólico.

De gran importancia práctica es la revisión del conocimiento sobre los efectos de la alimentación y el ejercicio sobre la salud cardiovascular, al igual que los efectos de los antioxidantes y otras vitaminas, pilares fundamentales de las intervenciones preventivas orientadas hacia estilos de vida saludables.

Otro gran aporte es la presentación de los orígenes y avances de las escalas basadas en el conocimiento sobre los factores de riesgo, que permiten la clasificación, en el ámbito poblacional e individual, del *nivel de riesgo* como elemento fundamental para la orientación de las inter-

venciones en el campo de la salud colectiva y la aplicación individual en clínica.

Con base en la revisión actualizada de toda la evidencia científica acumulada en el campo de los factores de riesgo cardiovasculares, se abre una gran puerta para la aplicación de intervenciones preventivas por la preparación y actualización del personal médico y otros profesionales de la salud, que estarán motivados y capacitados para ofrecer estos nuevos modelos de atención con una orientación hacia el fomento de la salud, la prevención de la enfermedad, el mejoramiento de la calidad de vida y la optimización de los recursos de salud.

Introducción

Nicolás I. Jaramillo Gómez

Se parte de un trabajo hecho a nivel comunitario, esfuerzo realizado por un grupo humano del área cardiovascular de la Clínica Las Américas y de la Fundación Las Américas, que logra institucionalizar unas jornadas de factores de riesgo cardiovascular, en donde se lleva a cabo un estudio muy completo con tomas de muestras sanguíneas, medición de parámetros antropométricos y elaboración de una encuesta, lo que da como resultado un medidor global del riesgo de presentar un evento coronario y tener muerte por causa cardíaca a 10 años.

De la experiencia adquirida en estas jornadas y del acercamiento, tanto a la comunidad en general como a la comunidad médica y del área de salud, surge la idea de editar un libro que sea el compendio de todo el conocimiento que en cuanto a factores de riesgo cardiovascular hubiese en ese momento.

Se logra plasmar la idea, y así se llega a entregar un producto de especial calidad profesional y científica en este libro, el cual es único a nivel nacional por

el tipo de enfoque académico de los diferentes capítulos de que consta. Cada capítulo despliega el conocimiento puesto al día de cada factor de riesgo, tanto los ya reconocidos como clásicos en los diferentes estudios, como también cada uno de los que al día de hoy se encuentran catalogados como emergentes.

Todo su contenido escrito se sustenta en una amplia bibliografía que convierte a este libro en una referencia académica.

Algunos capítulos de esta edición se caracterizan por aportar datos de trabajos autóctonos (locales), que enriquecen el conocimiento epidemiológico e indican una tendencia del comportamiento de algunos factores de riesgo en nuestra población, con lo que se proveen elementos de análisis para establecer estrategias de tratamiento o políticas de salud.

El producto obtenido de una recopilación tan completa, acompañada de una revisión exhaustiva de la literatura mundial y nacional de cada uno de los factores de riesgo cardiovascular que en

este libro se hace, se encuentra bien retribuido al salir, todo ese conocimiento que se encierra en las páginas de esta gran obra, hacia las manos y mentes del profesional del área de salud nacional e internacional.

El estudio de los factores de riesgo cardiovascular ha sido nuevamente retomado por las diferentes sociedades científicas, comprometiéndose a realizar una adecuada difusión tanto del conocimiento fundamental como son los criterios diagnósticos y definiciones como las normas y guías del manejo de cada uno de ellos. Este libro cumple la función de difusión y se torna para el médico de atención primaria y todo el personal de salud un libro de consulta, de donde pueden aplicar el conocimiento que de forma clara se les ofrece especialmente en el campo preventivo.

El capítulo con el cual se introduce el libro titulado **Aspectos epidemiológicos, factor de riesgo global a la luz de Framingham**, hace una revisión histórica de los hechos mas relevantes de la investigación que ha tenido el mayor impacto en el conocimiento de los factores de riesgo cardiovasculares. Las directrices con las cuales todos los países establecieron políticas de prevención tanto primaria como secundaria,

fueron tomadas de este estudio. El capítulo no sólo hace el recuento histórico, sino que establece la última propuesta de estimación de riesgo global que se referencia por el ATP III, se muestra de forma crítica la aplicación en la población de influencia de una de las Clínicas de referencia de la ciudad de Medellín, de los criterios dados por el ATP III, de donde resultan sugerencias para mejorar su aplicación a poblaciones étnicamente diferentes. Describe críticamente la nueva propuesta de la sociedad de cardiología de la unión europea, llamada **Score Project**, donde se trata de mejorar y fortalecer los puntos débiles del Score de Framingham.

Este capítulo introductorio abre el paso a todos los demás que ofrecen de forma clara y bien documentada las sugerencias de manejo y las recomendaciones puestas al día de los factores de riesgo tanto de aquellos que se encuentran cuantificados en las propuestas de mediciones de riesgo, y de los que se encuentran bajo estudio, para establecer su verdadero aporte en el conocimiento de la enfermedad coronaria y su prevención

El objetivo final es el de llegar con este aporte académico y científico a todo el personal de salud, sin discriminación de lugar geográfico o institucional.

1

Aspectos epidemiológicos: factores de riesgo a la luz de Framingham

Yolanda Torres de Galvis,¹ Nicolás I. Jaramillo Gómez²

ANTECEDENTES

Transición epidemiológica en Colombia

Transición demográfica

Entre los cambios demográficos marcados que se observan en América Latina está el incremento en la esperanza de vida al nacer, que es mayor en la mujer que en el hombre; el rápido aumento de la población; la creciente urbanización y las tendencias decrecientes de la fecundidad. También existen cambios paulatinos y a veces rápidos en los perfiles de la morbilidad, pasando de las enfermedades infectocontagiosas, propias de los países subdesarrollados, a las enfermedades crónicas, seniles y mentales propias de los países desarrollados.

El proceso de transición demográfica en el país es el producto de transformacio-

nes sociales profundas en los niveles de urbanización, industrialización, ingresos, educación y atención de la salud, lo cual se refleja en el cambio de la estructura poblacional, como consecuencia de la acelerada reducción de las tasas generales de natalidad y mortalidad y en consecuencia, en el aumento en la esperanza de vida al nacer.¹

En cuanto a esperanza de vida al nacer en el período 1975-1980, para Colombia fue 60,5 años para hombres y 64,5 para mujeres; y para el período 1995-2000, 65,9 para hombres y 70,4 para mujeres. Esto repercute en un aumento en el porcentaje de población mayor de 65 años que para 1980, según datos de las Naciones Unidas, correspondía a 5,5%, 6,8% para el año 2000 y 12,7% para el año 2025.

La mortalidad infantil disminuyó considerablemente en un lapso de 25 años, logrando una reducción del 50% entre

¹ Médica epidemióloga, magister en Salud Pública

² Médico internista cardiólogo, especialista en métodos no invasivos y hemodinamia

1950/55 y 1975/80, período en el cual bajó de 123,17 a 59,43 muertes de menores de un año por mil nacidos vivos respectivamente.

La tasa de fecundidad general viene disminuyendo paulatinamente en la tendencia nacional, con cifras de 97,0, 83,7 y 73,5 nacimientos por cada mil mujeres entre 15 y 44 años para los años 1990, 1995 y 2000 respectivamente. Las tasas de mortalidad general para estos mismos años son de 6,5, 5,8 y 5,7 defunciones por cada mil habitantes respectivamente.

La estructura de la población por grupos de edad y sexo, para el período 1995-2010 se estima así: el grupo 0-14 años disminuirá de 34,03% a 24,82%; el grupo 15-64 años aumentará de 61,65% a 66,31%; y el grupo de 65 y más años, de 4,33% pasará a representar el 8,87% de la población total del país. Este último grupo casi se triplicará.

Otro cambio trascendental es el paso de un estilo de vida rural al urbano, concomitante con la rápida industrialización. Según el DANE, la población urbana aumentó del 57 % de la población total en 1951, a aproximadamente el 74 % hacia 1994 y para el 2003 a 78,0%. Lo anterior ha repercutido en cambios en la alimentación, se ha incrementado el consumo de grasas saturadas y ha disminuido el de hidratos de carbono complejos, hay menor cantidad y tiempo de actividad física y por ende, incremento de la vida sedentaria.

Transición epidemiológica

El resultado final del proceso de transición demográfica es el envejecimiento de la población, los cambios en el estilo de vida y el aumento de las enfermedades no transmisibles y crónicas, lo cual repercute directamente en el perfil epidemiológico de la población y en los sistemas de salud. El reto importante en este aspecto es lograr que los años de vida ganados se traduzcan en mejoramiento en cuanto a la calidad de vida.

Además de la transición demográfica en cuanto a cambios en la estructura de la población por edad y sexo, otros factores determinantes del perfil epidemiológico son aspectos relacionados con la atención de salud como el acceso equitativo a los servicios, la cobertura de los programas de promoción de la salud y prevención de la enfermedad, la calidad de la atención de salud y los avances en la terapéutica.

Los cambios en la composición o estructura de la población van paralelos a los perfiles de la salud y señalan la importancia creciente que adquieren los problemas de salud en los adultos y ancianos. Esta tendencia implica serios desafíos, puesto que el envejecimiento de la población trae consigo un aumento de las enfermedades crónicas y una mayor demanda de servicios de salud de alta complejidad por estas causas; además, implica un cambio en el enfoque de las políticas de salud hacia la prevención de la enfermedad para el logro de una mejor calidad de vida en el grupo poblacional de la tercera edad.

Mortalidad por enfermedades cardiovasculares

El proceso de transición epidemiológica en Colombia es similar al acaecido en los países de ingresos medios, conocido como "transición prolongada y polarizada", debido a la coexistencia de las enfermedades transmisibles, maternas, perinatales y de la nutrición (grupo I), con las enfermedades no transmisibles, crónicas y degenerativas, y las lesiones: violencia y trauma.

Según informa el DANE, desde 1995 el grupo III CCV, enfermedades del aparato circulatorio, ocupa la primera causa de muerte en Colombia y presenta un comportamiento muy especial según la clasificación socioeconómica, como pue-

de observarse en la tabla 1. A partir del estrato 1 la mortalidad proporcional presenta un incremento pasando de 17,4% en este estrato a 31,7% en el estrato 5 y para el total, de 28,7%.

El comportamiento de este indicador de la mortalidad puede explicarse por varios motivos: entre los primeros estratos, como puede observarse en la misma tabla, se presentan con mayor frecuencia las enfermedades transmisibles; además, en el otro extremo, en estratos altos, los estilos de vida ligados al mayor poder adquisitivo se asocian a incremento en consumo calórico y de grasas saturadas, posiblemente con bajo gasto calórico por ejercicio, ya que su actividad laboral y medios de transporte representan menor consumo.

Causas agrupadas	Estratos de NBI del municipio de residencia						
	1	2	3	4	5	6	Total
I = Transmisibles	9.9	8.1	6.6	6.9	7.9	7.4	7.5
II = Tumores	7.1	7.9	11.2	12.6	14.6	14.6	13.7
III = CCV enfermedades del aparato circulatorio	17.4	21.2	26.6	29.9	31.7	27.6	28.7
IV = Perinatales	1.6	2.1	2.6	2.2	3.1	3.1	2.8
VI = Mixtas	6.0	6.9	9.0	11.0	13.0	12.7	11.9
VII = Mal definidas	36.3	2.6	17.5	10.1	2.8	1.2	5.7
VIII = Resto	4.7	3.6	4.4	4.8	5.4	5.2	5.1
Subtotal de causas naturales	83.0	75.6	77.8	77.4	78.5	71.9	75.4
V = Causas externas	17.0	24.4	22.2	22.6	21.5	28.1	24.6
Todas las causas	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

Fuente: DANE- Estadísticas vitales

CCV = enfermedades cardio-cerebro-vasculares

Tabla 1. Colombia. Mortalidad proporcional, por estratos de NBI, del municipio de residencia, según causas agrupadas. 1995

En la tabla 1 se observa, según el comportamiento de la «mortalidad proporcional» (proporción de muertes del grupo con relación al total de muertes), en orden descendente, que el grupo de causas de muerte para el país está encabezado por las enfermedades del aparato circulatorio (CCV), las que corresponden al 28,7% de todas las defunciones, seguidas por las lesiones de causa externa, que contribuyen con el 24,6%; los tumores aparecen en tercer lugar con el 13,7% y en el cuarto lugar está el grupo de enfermedades denominadas mixtas (nutricionales, endocrinas, maternas, anomalías congénitas, entre otras), que expli-

can el 11,9% de las defunciones. En quinto lugar está el grupo de las enfermedades transmisibles, con el 7,5%, seguido de las mal definidas que aportan el 5,7% de las defunciones; el resto de las defunciones contribuyen con el 5,1%; y en último lugar, las afecciones perinatales que representan el 2,8% del total.

La tasa bruta de mortalidad para Colombia es de 4,38 defunciones por 1.000 habitantes. La tasa de mortalidad por todas las causas naturales (3,30 defunciones por 1.000 habitantes) es tres veces mayor que la de mortalidad por causas externas.

Causas agrupadas	Estratos de NBI del municipio de residencia						
	1	2	3	4	5	6	Total
I = Transmisibles	0.12	0.20	0.21	0.27	0.38	0.41	0.33
II = Tumores	0.09	0.19	0.36	0.49	0.70	0.81	0.60
III = CCV enfermedades del aparato circulatorio	0.21	0.51	0.85	1.16	1.51	1.52	1.26
IV = Perinatales	0.77	1.95	2.60	3.32	5.64	7.03	4.89
VI = Mixtas	0.07	0.17	0.29	0.42	0.62	0.70	0.52
VIII = Demás enfermedades	0.06	0.09	0.56	0.39	0.13	0.07	0.25
Subtotal de causas naturales	1.02	1.82	2.48	3.00	3.74	3.97	3.30
V = Causas externas¹	0.21	0.59	0.71	0.88	1.03	1.55	1.08
Todas las causas	1.23	2.41	3.19	3.88	4.77	5.51	4.38

Fuente: DANE. Estadísticas vitales y evaluación censal

CVC = cardio-cerebro-vasculares

Mixtas = incluye causas endocrinas, nutricionales, anomalías y maternas.

¹ Para este grupo de causas la estratificación se efectuó teniendo en cuenta el municipio de ocurrencia.

Tabla 2. Colombia. Tasas específicas de mortalidad por estratos de NBI del municipio de residencia, según causas agrupadas. 1995*

* Tasa por 1.000 habitantes: grupo IV Tasa por 1.000 nacidos vivos.

Como puede observarse en la tabla 2, la tasa de mortalidad por las enfermedades cardio-cerebro-vasculares para el país fue 1,26 por 1.000, la segunda en magnitud; superó a las de causa externa, duplica a la de tumores malignos con 0,60 por 1.000, cuadruplica a la de transmisibles 0,33 por 1.000, y es dos y media veces la del Grupo causas mixtas (0,52 por 1.000).

Datos del Departamento Nacional de Planeación (DNP) para 1997, presentan una tasa nacional para este grupo, de 1,13 por cien mil habitantes y para Antioquia de 1,38.

Si comparamos el comportamiento de la mortalidad proporcional por enfermedades CCV en la tabla 1, con el de la tasa de mortalidad por la misma causa, vemos una relación lineal en este último indicador, comenzando con una tasa de mortalidad de 0,21 por cien mil habitantes en el estrato 1, con incremento continuo en los siguientes estratos hasta llegar al estrato 6 con una tasa de 1,51, lo que significa que por cada muerte en el estrato 1 por esta causa se presentan más de 7 en el estrato 6.

ESTUDIO DE FRAMINGHAM

No sólo para los cardiólogos, sino para cualquier especialista en medicina, el Framingham Heart Study (FHS) no necesita presentación. Framingham es una de las ciudades de referencia en cardiología, como lo es Ciudad del Cabo en cirugía cardíaca, lo cual está justificado por los aportes del estudio al conocimiento

de la etiología de las enfermedades cardiovasculares, con hallazgos tan fundamentales sobre los factores de riesgo como el tabaquismo (1960), la colesterolemia y las cifras tensionales elevadas (1961), la obesidad (1967) o la menopausia (1976) asociados con el aumento del riesgo de infarto del miocardio, mientras que demostró que el colesterol HDL reduce el riesgo de muerte (1987), hitos que los investigadores del FHS informan con todo detalle en su página web del FHS,² y por su contribución esencial a la actual noción de "factor de riesgo", origen de acertadas intervenciones preventivas.

En 1948 se inició el Framingham Heart Study (FHS) bajo la dirección del Instituto Nacional del Corazón, hoy conocido como National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI), en colaboración con la Universidad de Boston, como un ambicioso proyecto de investigación en un momento en que poco se conocía acerca de las causas de la enfermedad coronaria y el accidente cerebro vascular, pero las tasas de mortalidad por enfermedad cardiovascular presentaban una seria tendencia al incremento desde comienzos de siglo habiéndose convertido en epidemia.

El objetivo del estudio de cohorte fue identificar los factores o características que contribuyen al desarrollo de la ECV, a través del seguimiento y observación por un largo período de tiempo, de un gran número de personas, expuestas o no, a los factores estudiados. El criterio de inclusión en el estu-

dio era estar libre, al empezar, de enfermedades tales como: enfermedad coronaria, falla cardíaca congestiva, enfermedad cerebro vascular, claudicación intermitente y enfermedad cardíaca reumática.

La forma de seguimiento incluyó una detallada historia clínica rutinaria y un examen físico completo, bianual, a que se vieron sometidos los participantes y que incluye una variedad de mediciones características, como valores de química sanguínea, registro de la presión arterial, trazo electrocardiográfico y una evaluación cardiovascular pormenorizada.

Cohortes que han entrado al FHS

Primera entrada a la cohorte

La cohorte original consistió en una muestra de 2/3 de los adultos, de 30 a

62 años de edad, residentes en el pueblo de Framingham, ubicado en el estado de Massachusetts, Estados Unidos, en 1948. De la cohorte original del estudio epidemiológico prospectivo hicieron parte 5.135 hombres y mujeres.

Desde la fecha de iniciación del FHS, en 1948; los participantes han continuado en el estudio y son examinados cada dos años.

Segunda entrada a la cohorte

En 1971, el estudio vinculó una segunda cohorte generacional, 5.124 hijos de los participantes originales y sus esposas (os), para participar en forma similar al grupo original. Fueron sometidos a todos los exámenes para cumplir con los criterios de inclusión y seguir su observación con todos los exámenes cada dos años.

Edad	29-39	40-49	50-62	Totales
Hombres	835	779	722	2336
Mujeres	1042	962	869	2873

Tabla 3. Cohorte original: distribución por edad y sexo en el momento de entrada, 1948

Edad	70-79	80-89	90-99	100 +	Totales
Hombres	75	243	34	1	353
Mujeres	124	500	114	4	742

Tabla 4. Cohorte original: distribución por edad y sexo en febrero de 1998. Progreso dinámico en la población de estudio

Edad	< 10	10-19	20-29	30-39	40-49	50-59	60-70	Totales
Hombres	—	126	544	789	694	298	38	2489
Mujeres	6	113	692	836	739	246	14	2646

Tabla 5. Segunda cohorte: distribución por edad y sexo al inicio

Edad	30-39	40-49	50-59	60-69	70-79	80-89	90-100	Totales
Hombres	32	263	766	619	375	32	1	2088
Mujeres	29	347	923	684	422	30	1	2436

Tabla 6. Segunda cohorte: distribución por edad y sexo en febrero de 1998

El 24 de febrero de 1998, aproximadamente 4.524 de estas personas estaban vivas, con solamente 20 pérdidas en el seguimiento y cuatro personas de las cuales no se conocía el estado de sobrevivencia.

Tercera entrada a la cohorte

A pesar de los importantes avances del conocimiento que hasta ese momento había aportado el FHS, quedaban muchos interrogantes sobre la susceptibilidad individual a los riesgos y la existencia de factores protectores, entre otros, a los que la nueva fase del Framingham se propone dar respuesta con la tercera generación, la cual se va a sumar a sus padres y abuelos sobrevivientes para una nueva etapa del estudio sobre el origen de las enfermedades cardiovasculares, haciendo énfasis especialmente en los factores genéticos y contribuyendo a desarrollar nuevas medidas para su prevención, diagnóstico y tratamiento.

Este tercer grupo generacional que hace parte del FHS está constituido por los hijos de las personas que participaron en la segunda cohorte y que están siendo sometidas a un examen sobre aspectos cardiovasculares, similar al que tuvieron que pasar sus padres y sus abuelos. Se espera incorporar y examinar a 3.500 nietos de la primera cohorte.

Principales hallazgos y aportes del FHS en forma cronológica

Al transcurrir los años el cuidadoso monitoreo al que ha sido sometida la población del Estudio ha permitido identificar como los factores de riesgo mayores o independientes asociados con ECV, la hipertensión arterial, los niveles altos de colesterol, el cigarrillo, la obesidad, la diabetes, la inactividad física. También es una gran contribución por la información generada sobre otros factores como los triglicéridos y el colesterol HDL, la edad, el sexo, y aspectos psicosociales.

A pesar de que el estudio de cohorte de Framingham ha estado principalmente constituido por personas de raza blanca, la importancia de los hallazgos sobre los factores identificados como asociados a ECV ha sido comprobada en otros estudios, llegando a aplicarse casi universalmente en diferentes grupos raciales y étnicos, pero reconociendo que los

patrones de distribución pueden variar en cada población.

El FHS ha producido los mayores descubrimientos para ayudar a entender el desarrollo y progresión de la ECV y sus factores de riesgo, haciendo posible el tratamiento y la prevención de este grave problema de salud pública.

Principales hallazgos	
1960 ³	Fumar cigarrillo incrementa el riesgo
1961 ^{4, 5}	El nivel de colesterol, la presión sanguínea, las anormalidades en el electrocardiograma se asocian al aumento del riesgo.
1967 ⁶	La actividad física reduce el riesgo y la obesidad lo incrementa.
1970 ⁷	La presión arterial alta incrementa el riesgo de accidente cerebrovascular
1976 ⁸	La menopausia incrementa el riesgo de ECV
1978 ⁹	Los factores psicosociales afectan la EC
1988 ¹⁰	Los niveles altos de colesterol HDL reducen el riesgo de muerte por esta causa.
1994 ¹¹	Dilatación del ventrículo izquierdo (una de dos cámaras bajas del corazón) ocasiona incremento del riesgo de accidente cerebrovascular
1996 ¹²	Se describe la asociación entre la progresión de hipertensión hacia la falla cardíaca.

Fechas principales	
1948	Se inicia el Framingham Heart Study
1956 ¹³	Hallazgos sobre la progresión de la enfermedad cardíaca reumática
1965 ¹⁴	Primer reporte del Framingham Heart Study sobre accidente cerebro vascular
1966 ¹⁵ 1971	Evaluación de la fuerza de la asociación de los factores de riesgo y EC Comienzo de la Segunda Cohorte de Framingham Descripción de la progresión de la falla cardíaca
1974 ¹⁶	Revisión sobre diabetes y sus complicaciones
1977 ^{17, 18}	Descripción del efecto de los triglicéridos y el colesterol LDL y HDL
1978 ¹⁹	Nuevos hallazgos sobre factores psicosociales y EC

	Fechas principales
1981 ^{20, 21}	Informes sobre el cigarrillo como factor asociado con enfermedad coronaria (EC)
1981 ²²	El reporte más importante sobre la relación entre dieta y la EC.
1983 ²³ 1983 ²⁴	Informe sintetizando los efectos del colesterol sobre la EC. Reportes sobre prolapso de válvula mitral (como causa de regurgitación a la cavidad auricular)
1986 ²⁵	Primer reporte sobre demencia
1987 ²⁶	Correlación directa entre niveles de colesterol altos y riesgo de muerte en hombres jóvenes.
	Se encontró que el fibrinógeno (facilitador de formación de trombos) incrementa el riesgo de EC.
	La terapia de reemplazo hormonal con estrógenos reduce el riesgo de fracturas de cadera en mujeres posmenopáusicas
1988 ²⁷⁻²⁹	Los niveles altos de HDL colesterol reducen el riesgo de mortalidad
	La hipertensión sistólica en forma aislada incrementa el riesgo de EC
1988 ³⁰	Fumar cigarrillo incrementa el riesgo de accidente cerebro vascular
1990 ³¹	Antecedentes familiares de EC como factor de riesgo independiente. La homocisteína (un aminoácido) se comporta como posible factor de riesgo para EC.
1991 ³²	Se desarrollaron modelos de predicción para el riesgo de EC
1993 ^{33, 34}	La hipertensión sistólica leve incrementa el riesgo de EC.
	Se llevó a cabo el más importante reporte sobre la predicción de la sobrevida después del diagnóstico de falla cardíaca.
1994 ^{35, 36}	El ventrículo izquierdo dilatado incrementa el riesgo de accidente cerebrovascular
1994 ^{37, 38}	Se informó sobre la lipoproteína (a) como asociada al riesgo para EC. Se encuentra la apolipoproteína E como posible factor de riesgo para EC.
1995	Comienza el Estudio de Minorías OMNI
1996	Se amplió la descripción sobre la progresión de hipertensión a falla cardíaca.
1997 ³⁹	Se publica el reporte sobre los efectos acumulativos de fumar y altos niveles de colesterol altos asociados al riesgo de aterosclerosis.
2002 ^{40, 41}	Se inician los informes sobre las investigaciones relacionadas con factores genéticos.
2003 ⁴²	Factores de riesgo emergentes: proteína C-reactiva, lipoproteína (a), fibrinógeno, y homocisteína están asociados con el riesgo de ECV.

Tabla 7. *Cronología de los principales hallazgos del FHS*

Aplicaciones del Estudio de Framingham

Concepto de prevención

Cada año miles de personas sufren de enfermedad, accidentes o muerte prematura por condiciones como enfermedades crónicas, accidentes de tránsito y enfermedades infecciosas. La sociedad acepta su ocurrencia como inevitable, al desconocer o pasar por alto las grandes posibilidades que se han abierto con las evidencias generadas para cambiar este perfil de morbi-mortalidad mediante la aplicación del conocimiento sobre los factores de riesgo modificables y la resiliencia.

Recientemente, David Satcher enfatizó el significado que tiene para la definición de prioridades nacionales en salud, con el propósito de reducir las disparidades y cumplir con los objetivos de Healthy People 2010. La prevención, por su papel central en el esfuerzo de ofrecer un medio sistemáticamente seguro para lograr cambios en el comportamiento individual orientado, ha de evitar aspectos que puedan influenciar negativamente la salud.⁴³

En las últimas décadas se han dado importantes experiencias sobre intervenciones preventivas efectivas que han servido para comprobar la efectividad de la prevención. Los programas llevados a cabo en el estado de California y otros estados para el control del tabaco, han conducido a la disminución significativa de las tasas de fumadores; las intervenciones con las estrategias multifactoriales sobre factores de riesgo para

accidentes de tránsito a lo largo de los Estados Unidos, han conducido a reducciones significativas de muertes relacionadas con esta causa; la Organización Mundial de la Salud ha declarado la erradicación del sarampión, resultado de haber realizado prevención primaria.

La prevención es un proceso sistemático que tiene como propósito promover comportamientos saludables que reduzcan la probabilidad o la frecuencia de accidentes, situaciones incapacitantes o enfermedades. La prevención se orienta idealmente hacia intervenciones en la etapa anterior a la aparición de los problemas de salud (antes de que se presenten signos o síntomas de la enfermedad o el accidente), y esto puede ser aprovechado por los programas de intervención preventiva tanto en el ámbito individual por el clínico, como en la comunidad por los que aplican las intervenciones poblacionales.

Muertes y accidentes prevenibles

Los doctores J. Michael McGinnis y Guillermo Foege, en su informe, estiman que un 50% de las muertes ocurridas en los Estados Unidos se pueden prevenir⁴⁴. Identifican las diez causas que conducen a muerte prematura y que se pueden prevenir con intervenciones de promoción de la salud y prevención de la enfermedad, y nueve factores que contribuyen: tabaco, dieta, patrones de actividad física, consumo de alcohol, agentes microbianos y tóxicos, armas de fuego, comportamiento sexual, vehículos de

motor y uso ilícito de drogas. Cada uno de estos factores se puede intervenir directamente con prevención.

Los problemas de salud más comunes hoy, como enfermedad cardíaca, diabetes, accidente cerebrovascular, asma y enfisema, no son curables. Por lo tanto es extremadamente importante hacer todo lo que se pueda para evitarlos.

Según Kenneth Rothman,⁴⁵ «el conocimiento sobre los factores de riesgo es la otra cara de la moneda de la prevención», queriendo enfatizar con ello en que el conocimiento sobre los factores de riesgo es indispensable para el establecimiento de intervenciones preventivas tanto individualmente como en la comunidad.

El contar con instrumentos basados en la evidencia científica, que permitan la clasificación de la población según su nivel de riesgo para la aparición de una enfermedad, es una de las más valiosas herramientas para la toma de decisiones, tanto en clínica como en salud pública.

ESTRATIFICACIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR

El Estudio de Framingham desempeña un papel vital para la definición de los factores de riesgo, entendiendo como tales los que modifican o contribuyen a la aparición de enfermedad coronaria, aplicado mas directamente a la población general de los Estados Unidos.⁴⁶ Aporta, fundamentalmente, el conocimiento sobre el riesgo o probabilidad de presen-

tar una enfermedad cardiovascular. Responde a la necesidad de identificar personas aparentemente sanas con un nivel de riesgo alto de presentar enfermedad cardiovascular y sus características.⁴⁷ Sus hallazgos se han extrapolado a otras poblaciones, han sido evaluados en estudios autóctonos y se ha replanteado la validez de su aplicabilidad a otras poblaciones de diferentes características, tanto desde el punto de vista étnico como de situación geográfica.

El análisis y estimación de los factores de riesgo, al igual que el obtener el riesgo global de enfermedad coronaria en diferentes poblaciones, responde a varios propósitos:

- **Para el paciente:** se basa en su interés de conocer sus posibilidades de desarrollar una enfermedad cardiovascular.
- **Para el médico:** la necesidad de identificar pacientes aparentemente sanos con un alto riesgo de enfermedad cardiovascular, y así poder enfocar, según la medicina basada en la evidencia, un tratamiento adecuado.
- **Para los que formulan políticas:** usar el conocimiento sobre el riesgo cardiovascular para ayudar a definir los límites de quien recibe medicación y cuán costosa podría ser la acción desarrollada; evaluación de costo-beneficio de la intervención.

Aquí se hace necesario hablar de algunos términos que se utilizan con frecuencia:

Factor de riesgo: toda característica cuya presencia o ausencia modifique la frecuencia del evento estudiado, en este caso las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo fumar cigarrillo se comporta como factor de riesgo mayor o independiente.

Factor de protección: toda característica cuya presencia o ausencia disminuya la frecuencia del evento estudiado, en este caso las enfermedades cardiovasculares, por ejemplo las HDL.

Riesgo: es la probabilidad de que un daño ocurra en este caso, que se presente enfermedad o muerte por las causas en estudio. Se mide en varias formas:

- **Riesgo absoluto:** probabilidad de ocurrencia de un evento en un período determinado de tiempo. Se estima mejor al usar las ecuaciones derivadas de los estudios epidemiológicos que relacionan todos los factores de riesgo mayores, en donde se ponderan las fuerzas de asociación de cada factor.
- **Riesgo relativo:** representa la razón de la incidencia en una población expuesta, dividida por la incidencia en personas no expuestas.
- **Riesgo atribuible:** es el número o proporción de eventos que ocurren durante un período y que son atribuibles a cierto factor de riesgo.

Períodos de frecuencias en progreso: es un lapso de edad para el cual la asociación de riesgo incrementado es equivalente al riesgo atribuible a una com-

binación dada de factores de riesgo. Se puede ilustrar con un ejemplo: riesgo absoluto de muerte por enfermedad coronaria a 10 años para un hombre de 50 años, fumador, con presión sistólica de 120 mm Hg y colesterol 7 mmol/L, es similar de hombre de 55 años, no fumador, con niveles de presión sistólica y colesterol similares. Por lo tanto el período de frecuencia en progreso para el fumar en ese instante fue de 5 años.

- **Riesgo absoluto en expuestos:** es muy importante, pues se espera que si el factor al cual se está expuesto es de riesgo, la probabilidad de presentar el efecto será más alta.
- **Riesgo absoluto en no expuestos:** se espera que si el factor en estudio no está presente, la probabilidad de presentar el efecto sea más baja.
- **Clasificación del riesgo:** los factores de riesgo con muy alta frecuencia se presentan en forma que puede medirse en una escala mayor que la dicotómica, por ejemplo el cigarrillo, la glicemia, el colesterol, pueden evaluarse en forma continua, desde valores normales hasta valores severamente anormales. Otro aspecto que se debe tener en cuenta es que los factores de riesgo pueden presentarse en la siguiente forma: todos ausentes; con un factor presente; con dos; con tres o más; y el comportamiento de riesgo en el individuo o en la población se puede clasificar como bajo, mediano o alto, o medirse en forma continua.

Un factor de riesgo definido como "mayor" o independiente: se reconoce que

su presencia, así sea sin otros factores de riesgo presentes, si no recibe tratamiento en un período de varios años, puede producir enfermedad coronaria o cardiovascular prematura; por sí solo no es suficiente para la estimación del riesgo cardiovascular de un individuo.

Por lo anterior un importante aporte lo constituyen las clasificaciones de riesgo, obtenidas a partir del Estudio de Framingham, ya que proporcionan un método económico y eficiente para clasificar las personas identificando las de alto riesgo cardiovascular, quiénes necesitan tratamiento e intervenciones de prevención secundaria y las personas de bajo riesgo a quienes sólo será necesario darles consejería y educación sobre estilos de vida adecuados.

Para la estimación del riesgo condicional se aplica el modelo de regresión logística, esto es, la probabilidad de que la enfermedad pueda manifestarse en un período específico está dada por un grupo de variables X_1, X_2, \dots, X_i , medidas en el primer examen; esto toma la forma $[1 + \exp - (b_0 + b_1x_1 + b_2x_2 \dots b_ix_i)]^{-1}$ donde b_0, b_1, b_2 y los demás son constan-

tes que deben ser estimadas a partir de los datos obtenidos. La estimación se realiza bajo el método de Walker y Duncan.⁴⁸

Los coeficientes de estandarización se obtienen al multiplicar cada b_i por la desviación estándar de las variables X_i con la cual está asociada. Ésto se usa para ponderar la importancia relativa de cada variable en la estimación de la probabilidad de la enfermedad específica.

Composición de la escala en "función de riesgo"

Uno de los métodos más sensibles y eficientes es la síntesis de los factores de riesgo mayores o independientes, como aparecen en la tabla 8, que contribuyen cuantitativamente a la enfermedad cardiovascular dentro de un puntaje compuesto. Ésto puede hacerse utilizando la regresión logística múltiple que estima la probabilidad condicional de alguno de los eventos cardiovasculares mayores para un grupo de factores de riesgo (X), empleando el nivel actual de cada uno de los factores, sus coeficientes de regresión (b) y constantes para los interceptos.

Factores de riesgo mayores o independientes ⁴⁹
Tabaquismo
Hipertensión arterial
Colesterol sérico total y LDL elevados
Colesterol sérico de alta densidad disminuido
Diabetes mellitus
Edad avanzada

Tabla 8

Entre los factores mayores se han ido identificando algunos como colesterol sérico total y LDL elevados, presión arterial sistólica, intolerancia a la glucosa, evidencia electrocardiográfica de hipertrofia ventricular izquierda y hábito de fumar, que cuando se incluyen dentro de un puntaje como "función de riesgo", pueden clasificar a las personas con alto riesgo de enfermedad coronaria, infartos aterotrombóticos cerebrales, enfermedad arterial periférica oclusiva y falla cardíaca congestiva. Su utilización hace posible estimar el "nivel de riesgo", incluso aceptando que los factores usados tienen un impacto diferente en la incidencia de cada evento cardiovascular en particular.⁵⁰

Con el uso de los factores de riesgo mayores o independientes se ha llegado a la denominada "función de riesgo" mediante la cual se pueden identificar personas con alta vulnerabilidad que quizás no podrían ser detectadas por mediciones arbitrarias categóricas, pudiendo estimarse las magnitudes de su riesgo so-

bre un amplio rango para cada una de las enfermedades cardiovasculares mayores.

Con esas variables, las cuales pueden ser obtenidas sin traumatizar al paciente, a un modesto costo, usando procedimientos ordinarios y pruebas de laboratorio y conociendo la edad y el sexo, se pueden predecir los eventos cardiovasculares sobre más de 20 veces, desde los más bajos hasta los más altos deciles de riesgo en ambos sexos.

Con el método descrito se puede identificar cómo el 10 % de la población general con presencia de factores de riesgo mayores tiene el 22% de la enfermedad coronaria, el 31% de la enfermedad aterosclerótica oclusiva periférica, el 43% de infartos cerebrales y el 40% de falla cardíaca congestiva.⁵¹

VARIACIÓN OCASIONADA POR LA ENFERMEDAD

Los factores asociados lo son para la enfermedad cardiovascular en general. El papel individual en cada uno varía de una enfermedad a otra y por sexo.^{52, 53}

Factor de riesgo	Enfermedad coronaria	Enfermedad cerebral	Claudicación intermitente	HTA ICC	Total enfermedades cardiovascular
HOMBRES					
Presión sistólica	.245	.587	.205	.542	.326
Fumar cigarillo	.214	.326	.602	.204	.272
Hipertrofia Ventricular	.054	.018	.093	.130	.110
Intolerancia a la glucosa	.051	.158	.221	.287	.133
Colesterol sérico	.441	.412	.424	.099	.403

Tabla 9. Coeficiente de regresión estandarizado para la incidencia de enfermedad cardiovascular según los factores de riesgo específicos: personas de 35-64 años. Framingham Study: 18 años de seguimiento

La variabilidad está dada por cada factor y su influencia en la enfermedad cardiovascular: mientras que la presión arterial es un factor de riesgo mayor independiente, claramente importante como precursor de infarto cerebral y falla cardíaca de la enfermedad coronaria, es un factor de menor importancia para la claudicación intermitente. Por el contrario, el fumar cigarrillo y la intolerancia a la glucosa son factores más fuertemente asociados a esta enfermedad.

EL cigarrillo se comporta como un factor mayor independiente en el hombre al evaluar cada una de las cuatro enfermedades citadas, y en la mujer, como un factor de riesgo predisponente menor para las mismas patologías.

Influencia de la variable «edad»

El efecto de la edad con respecto a los niveles de colesterol es altamente determinante, ya que en personas jóvenes es mayor su fuerza como factor de riesgo, disminuyendo con la edad.

Dada la heterogeneidad del comportamiento del coeficiente de regresión en

tre varias de las enfermedades cardiovasculares, está claramente establecido que es menos efectivo el uso de una sola función de riesgo para todas las enfermedades cardiovasculares que el uso de funciones separadas. Sin embargo, es indudablemente más práctico usar una función simple para la tamización cardiovascular, a pesar de que incide en una pérdida de eficiencia en la misma para personas de alto riesgo para la enfermedad específica.

Tamización de personas de alto riesgo

La probabilidad de cada persona de desarrollar una enfermedad específica según este cálculo, permite clasificar la población con probabilidad alta o baja de desarrollar la enfermedad.

Para enfatizar el papel de la edad, la clasificación por nivel de riesgo se presenta en forma separada para cada estrato de 10 años de edad; la población se clasifica dentro de deciles por nivel de riesgo. La clasificación se presenta en dos formas: 1) Para cada evento, usando el coeficiente específico y 2) Usando el coeficiente de enfermedad cardiovascular total.⁵⁴

	ESPECIFICO	GENERAL
HOMBRES		
Enfermedad coronaria	62	61
Enfermedad cerebral	11	14
Claudicación intermitente	20	20
Falla cardíaca HTA (31)	12	10
MUJERES		
Enfermedad coronaria	40	39
Enfermedad cerebral	14	14
Claudicación intermitente	12	13
Falla cardíaca HTA	16	13

Tabla 10. Número de casos en el decil alto, de acuerdo a riesgo específico y perfil cardiovascular general.⁵⁵

Se debe enfatizar en que esta tabla compara en orden de rango las personas de bajo a alto riesgo. No es una estimación de la probabilidad real de que la enfermedad pueda ocurrir.

Podría argumentarse que al analizar la diferencia aparente en coeficientes entre la enfermedad cardiovascular específica se encuentra que está dada más por la variación al azar, por el pequeño número de eventos cardiovasculares disponibles para la estimación, que por diferencias sustantivas. En estas circunstancias, el coeficiente para enfermedad coronaria total podría, en principio, preferirse al coeficiente estimado para la enfermedad específica.

Usando la función logística de riesgo para cada causa cardiovascular específica se puede definir un grupo de personas con alta probabilidad de tener cada enfermedad y un grupo con una muy baja probabilidad.

Es claro que grupos de riesgo sustancialmente altos y sustancialmente bajos en promedio pueden ser definidos por la función de riesgo; es igualmente claro que cuando hablamos de una persona de alto riesgo no quiere decir que tenga la enfermedad y que una persona tenga bajo riesgo no garantiza que no la pueda sufrir.

Definiciones de enfermedad coronaria

El riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica tiene varias definiciones:

- **Enfermedad cardiovascular:** se define como enfermedad coronaria pero también incluye accidente cerebrovascular, enfermedad arterial periférica y falla cardíaca.
- **Enfermedad coronaria total:** es definida como infarto del miocardio sintomático y no sintomático (reconocido por electrocardiograma), insuficiencia coronaria (angina inestable), angina de pecho estable y muerte por enfermedad coronaria.
- **Enfermedad coronaria dura:** comprende las mismas entidades que la enfermedad coronaria total, a excepción de la angina inestable.

Los cálculos de riesgo basados en los datos de Framingham son para enfermedad coronaria. Esta denominación puede usarse para la enfermedad cardiovascular en general, ya que la ecuación es un predictor razonable de ACV ($r=0.64$) y el punto combinado de ACV y enfermedad coronaria ($r=0.96$)⁵⁶

Dentro de los puntos críticos del Estudio de Framingham están las definiciones de los puntos finales.

Ecuaciones para el cálculo de riesgo cardiovascular

Visión general

Durante más de 30 años los investigadores del Estudio de Framingham han desarrollado modelos predictores matemáticos, conocidos como funciones de estimación de riesgo, que relacionan los factores de riesgo, medidos entre individuos libres de enfermedad en la población

Framingham, con aquellos que tienen la probabilidad de desarrollar enfermedad cardiovascular incluyendo enfermedad coronaria, ACV y otras manifestaciones.

Las primeras publicaciones fueron realizadas en los años 60; los modelos posteriores están basados en un seguimiento más prolongado y usan variables predictivas mejores con métodos estadísticos más sofisticados, como regresión logística,⁵⁷ regresión de riesgo proporcional,⁵⁸ y análisis de falla acelerada en el tiempo.⁵⁹

Actualmente existen fórmulas que permiten incorporar los triglicéridos y el consumo de alcohol como predictores de riesgo; el último modelo proveniente de Framingham permite medir el riesgo en pacientes con enfermedad cardiovascular previa.⁶⁰

Las escalas de riesgo predicen la aparición de un evento de enfermedad coronaria fatal o no fatal basándose en categorías de edad, sexo, estado de fumador, colesterol total y presión sistólica.

El riesgo absoluto a 10 años, de 20% o más, fue arbitrariamente recomendado como un umbral para intensificar la intervención del factor.

Evaluación de riesgo para sexo femenino

Ejemplo: Mujer de 55 años, con presión arterial sistólica de 160 mmHg no tratada, fumadora de 10 cigarrillos/día, con niveles de colesterol de 250 mg/dl. HDL: 45mg/dl.

Se estima por la escala	Puntos
Edad 55 y mujer	8
Colesterol total 250 mg/dl	5
Fumadora	4
Presión sistólica no tratada de 160 mmHg	4
HDL 45 mg/dl	1
Total	22
Transportado a la tabla da un porcentaje de riesgo	17%

Riesgo de sufrir un evento cardiovascular a 10 años, aplicando la Escala de Framingham de riesgo global.

Evaluación de riesgo para sexo masculino

Hombre de 55 años, con presión arterial sistólica de 160 mmHg tratada, fumador de 10 cigarrillos/día, con niveles de colesterol de 250 mg/dl y niveles de HDL de 50 mg/dl.

Se estima por la escala	Puntos
Edad 55 y hombre	8
Colesterol total 250 mg/dl	4
Fumador	3
Presión sistólica tratada de 160 mmHg	2
HDL 50 mg/dl	0
Total	17
Transportado a la tabla da un porcentaje de riesgo	30%

Riesgo de sufrir un evento cardiovascular a 10 años, aplicando la Escala de Framingham de riesgo global.

EDAD	PUNTAJE
20-34	-7
35-39	-3
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	12
70-74	14
75-79	16

COLESTEROL TOTAL mg/DL	PUNTAJE POR EDAD				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
< 160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	1
200-239	8	6	4	2	1
240-279	11	8	5	3	2
> 280	13	10	7	4	2

PUNTAJE EDAD					
No	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
FUMA	0	0	0	0	0
FUMA	9	7	4	2	1

PUNTAJE TOTAL	% RIESGO A 10 AÑOS	PUNTAJE TOTAL	% RIESGO A 10 AÑOS
< 9	< 1	17	5
9	1	18	6
10	1	19	8
11	1	20	11
12	1	21	14
13	2	22	17
14	2	23	22
15	3	24	27
16	4	< 25	> 30

PRESION SISTOLICA mmHg	NO TRATADA	TRATADA
< 120	0	0
120-129	1	3
130-139	2	4
140-149	3	5
> 160	4	6

HDL mg/dl	PUNTOS
60	-1
50-59	0
40-49	1
< 40	2

SEXO FEMENINO

Tabla 11. Escalas para la evaluación del riesgo absoluto sugeridas en el último ATP III basándose en Framingham. Colesterol total.

EDAD	PUNTAJE
20-34	-9
35-39	-4
40-44	0
45-49	3
50-54	6
55-59	8
60-64	10
65-69	11
70-74	12
75-79	13

COLESTEROL TOTAL mg/DL	PUNTAJE POR EDAD				
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
< 160	0	0	0	0	0
160-199	4	3	2	1	0
200-239	7	5	3	1	0
240-279	9	6	4	2	1
> 280	11	8	5	3	1

PUNTAJE EDAD					
No FUMA	20-39	40-49	50-59	60-69	70-79
FUMA	0	0	0	0	0
FUMA	8	5	3	1	1

PUNTAJE TOTAL	% RIESGO A 10 AÑOS	PUNTAJE TOTAL	% RIESGO A 10 AÑOS
< 0	< 1	9	5
0	1	10	6
1	1	11	8
2	1	12	10
3	1	13	12
4	1	14	16
5	2	15	20
6	2	16	25
7	3	< 17	> 30
8	4		

PRESION SISTOLICA mmHg	NO TRATADA	TRATADA
< 120	0	0
120-129	0	1
130-139	1	2
140-149	1	2
> 160	2	3

HDL mg/dl	PUNTOS
60	-1
50-59	0
40-49	1
< 40	2

SEXO MASCULINO

Tabla 12. Escala para la evaluación del riesgo global sugeridas en el último ATP III basándose en Framingham. Colesterol total.

Debate acerca del uso de las escalas de riesgo

La pregunta es: El riesgo estimado a partir de la escala de Framingham ¿es aplicable universalmente?

1. Este estudio puede sobreestimar el riesgo en poblaciones con frecuencias más bajas de enfermedad coronaria. Se demostró en un estudio llevado a cabo en una población de Italia.⁶¹
2. También aplicaciones a población danesa y alemana han demostrado claramente sobreestimación del riesgo de enfermedad coronaria.⁶²
3. La definición de «puntos finales» (indicadores de resultado) no fatales usados en el Estudio de Framingham, difiere de otras definiciones empleadas en la mayoría de los demás estudios de cohorte y en estudios clínicos.
4. Hay dificultad en el uso de datos locales para ajustar el modelo para su uso en cada país.

Nuevas propuestas adaptadas a un modelo más equiparable a situaciones socioeconómicas diversas "Proyecto SCORE" (Systematic Coronary Risk Evaluation)

Este proyecto se desarrolla bajo un modelo Weibull, de cálculo de proporción de riesgo en dos etapas:

1. Función de supervivencia a partir de la línea base.

2. Riesgo relativo como evaluación de la asociación con los factores de riesgo.

Se estratificó en cohortes por sexo:

El coeficiente del factor de riesgo fue calculado con el total de los datos de la base utilizando el cálculo del riesgo por dos escalas diferentes:

- Basada en colesterol total y
- En la relación colesterol/HDL.

Los demás factores que entraron al modelo fueron: sexo, fumar, presión arterial. La edad fue usada para definir la función de riesgo.

Participaron 205.178 personas (88.080 mujeres y 117.098 hombres) que representan 2,7 millones años persona seguimiento. Se presentaron 7.934 muertes cardiovasculares, de las cuales 5.652 fueron muertes coronarias.

En el área de alto riesgo, el 79% de personas en todas las cohortes presentó los mismos niveles de riesgo estimados, usando cualquiera de los dos métodos -colesterol total o colesterol/HDL-, un 98,2% presentó un nivel de riesgo que no difería en más del 1%.

En el área de bajo riesgo ambos métodos fueron concordantes con la misma clasificación en 89,9% y una diferencia no mayor de 1% en 99,9% de las personas.

El coeficiente de concordancia fue de 0,99% para ambos riesgos, alto y bajo.

en la escala, indicando que los dos métodos tienen resultados intercambiables.

Diferencia con las escalas anteriores

La diferencia con las escalas anteriores se basa en varios aspectos fundamentales:

1. La información que da lugar a los cálculos proviene de estudios de cohortes de poblaciones de varios países, lo cual amplía la generalización de su aplicación.
2. Cambia el punto de corte bajando a 15% la estimación del riesgo a 10 años.
3. Separa la estimación del riesgo para colesterol total y la relación colesterol total/HDL colesterol

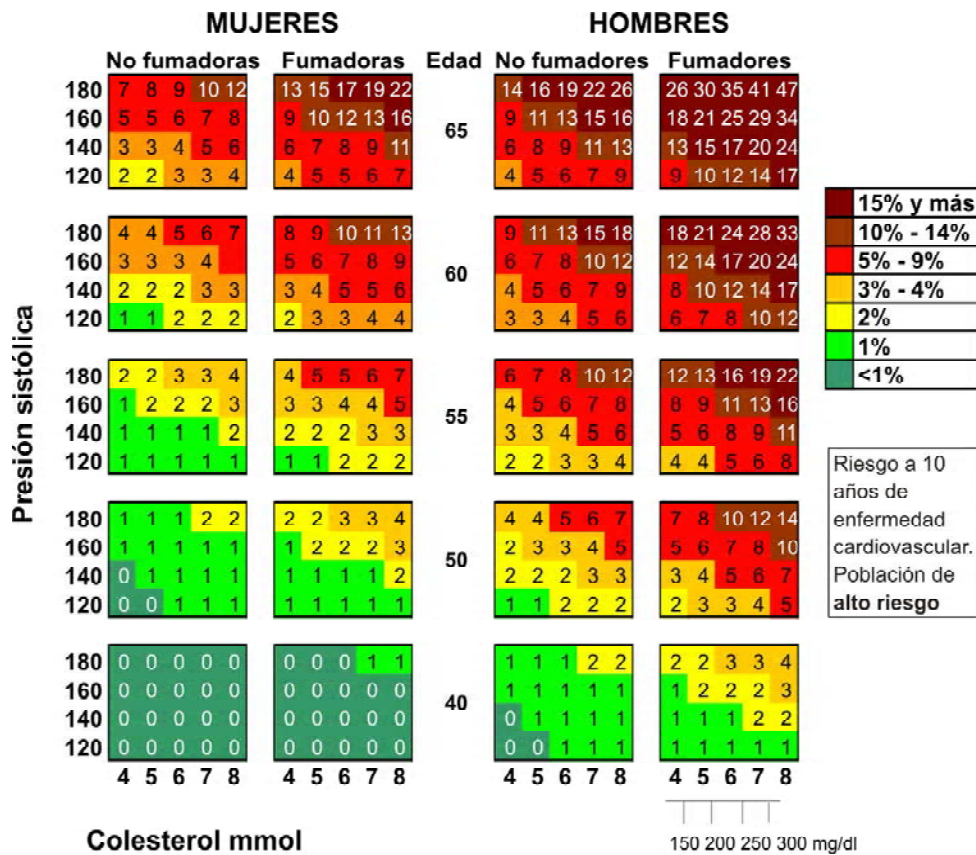


Figura 1. Estimativo del riesgo según el género y comparación colesterol SCORE 1A

Ejemplo. Riesgo de enfermedad cardiovascular fatal en población de alto riesgo de enfermedad cardiovascular, basado en colesterol total.

Hombre de 55 años, con presión arterial sistólica de 160 mm Hg tratada, fumador de 10 cigarrillos/día, con niveles de colesterol de 250 mg/dl. HDL: 50 mg/dl.

Con los datos anteriores se estima un riesgo entre 10 % y 14 % de presentar enfermedad cardiovascular fatal dentro de 10 años.

Se debe destacar que según la Escala de Framingham se clasifica este mismo paciente con un riesgo mayor al 30%, siendo el punto de corte mayor de 20% para considerarlo como alto riesgo y en este score el punto de corte para la misma categoría es 15 o más.

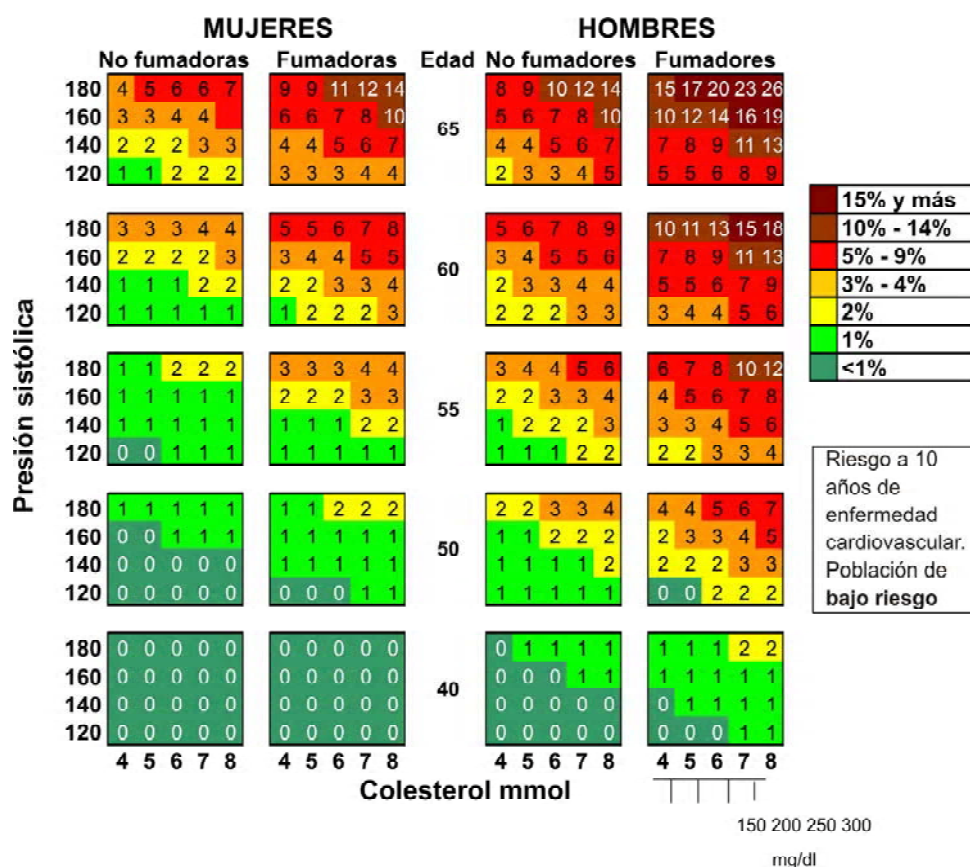


Figura 2. Estimativo del riesgo según el género y comparación colesterol SCORE 1B

Ejemplo. Riesgo de enfermedad cardiovascular fatal en población de bajo riesgo, basado en colesterol total.

Mujer de 55 años, con presión arterial sistólica de 160 mmHg no tratada. Fumadora de 10 cigarrillos/día, con niveles de colesterol de 250 mgr/dl, HDL: 45 mg/dl.

Se estima un riesgo de 2% de presentar enfermedad fatal cardiovascular a 10 años.

Para esta misma paciente, evaluada por la Escala de Framingham, se establece un

riesgo de evento cardiovascular fatal a 10 años, del 17%, el cual se cataloga como moderado. Se observa de nuevo la diferencia de ambas clasificaciones y sus puntos de corte para estratificar el riesgo.

A continuación, en las figuras 1, 2, 3 y 4 se referencian las tablas del Score Project que toman en cuenta la relación colesterol/HDL para la estratificación del riesgo, determinando, al ser comparadas con las que incluyen sólo colesterol, que son más o menos equivalentes cuando se aplican a la población en general.

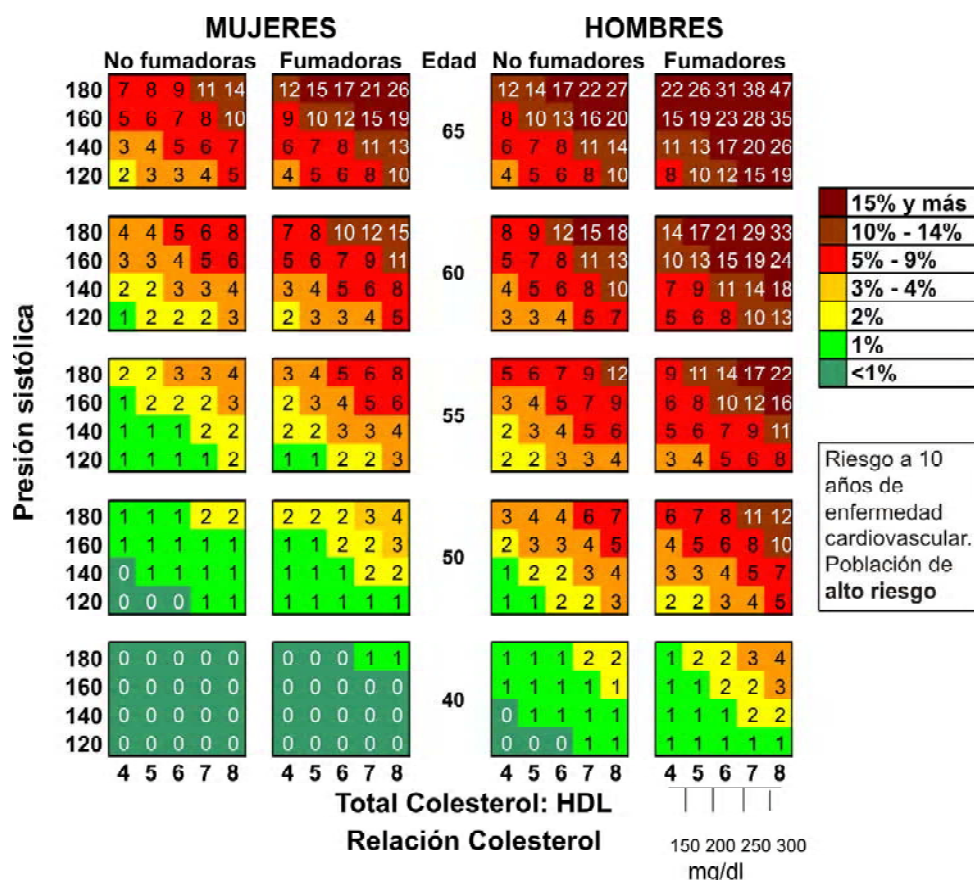


Figura 3. Estimativo del riesgo según el género y comparación colesterol/HDL SCORE 1C

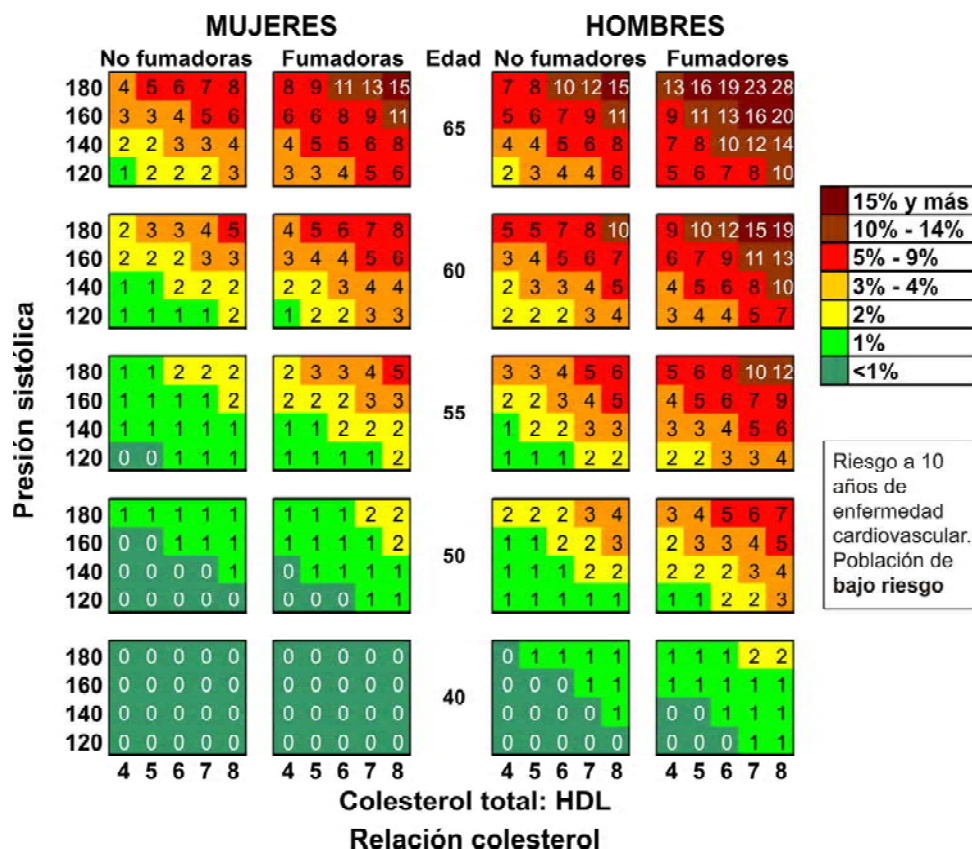


Figura 4. Estimativo del riesgo según el género y comparación colesterol/HDL SCORE 1D

UNA MIRADA CRÍTICA A LAS ESCALAS DE ESTIMACIÓN DE RIESGO CARDIOVASCULAR

No hay duda de que tanto el médico como el paciente se encuentran interesados en conocer la probabilidad de aparición, tanto de los eventos cardiovasculares fatales como no fatales, y por supuesto, la morbilidad y la incapacidad causadas por enfermedad cardiovas-

cular no fatal, ya que ésta representa el mayor rubro de gastos para el sistema de salud de cualquier sociedad.

Sin embargo, los eventos cardiovasculares no fatales plantean un problema para el desarrollo del sistema de estimación de riesgo, ya que son críticamente dependientes de las definiciones y métodos utilizados para su estimación.

En el Estudio de Framingham se incluyeron, dentro de los puntos finales de

enfermedad cardíaca, eventos no fatales, adicionándolos al infarto no fatal (infartos verificados clínicamente e infartos silentes, identificados con base en cambios electrocardiográficos), el cuadro de angina de esfuerzo e insuficiencia coronaria (angina inestable). Ésto ha hecho difícil, o incluso imposible, replicar el estudio; además, como lo señalaron en 1999 la AHA y el ACC, la definición del Estudio de Framingham para enfermedad coronaria no fatal no corresponde a puntos finales usados actualmente en los estudios clínicos.⁶³

Evidentemente por estas razones los investigadores del Framingham tienen en su más reciente publicación el uso de función de riesgo basado en enfermedad coronaria "dura" con punto final, muerte coronaria e infarto no fatal y la escala de riesgo recomendada para estimar el riesgo a 10 años de enfermedad coronaria en el ATP III se basa en el último punto de definición del punto final.

En el Proyecto Score, para la elaboración de la escala se consideraron como puntos finales: enfermedad coronaria "dura" (muerte coronaria e infarto de miocardio no fatal) y enfermedad cardiovascular "dura" (muerte cardiovascular y eventos de enfermedad cardiovascular no fatal).

Cambio en la definición del umbral de alto riesgo

La estimación de riesgo, desde la probabilidad de presentar cualquier evento de enfermedad coronaria y el riesgo fa-

tal de enfermedad cardiovascular, necesita una redefinición de los umbrales para considerar el riesgo absoluto a 10 años, con la intención de intensificar los esfuerzos que puedan modificar los riesgos detectados.

En la definición del problema, en la aplicación de la función de riesgo de Framingham a la población europea de bajo riesgo, el punto arbitrario de escogencia del umbral de riesgo, del 20% o más, ha sido crítico, porque esto lleva a una muy alta prevalencia de individuos de alto riesgo en grupos de edades avanzadas, pero muy particularmente entre hombres, y puede conducir a una impresión falsa acerca del riesgo a largo plazo en personas jóvenes con niveles de factor de riesgo alto.

En este contexto es importante anotar que la definición reciente de alto riesgo de enfermedad coronaria en personas asintomáticas, basada en la última versión de la función de riesgo del Framingham, adaptada por el ATP III, mayor del 20% de riesgo a los 10 años de desarrollar enfermedad coronaria "dura" (muerte coronaria e infarto de miocardio no fatal), en realidad significa un nivel sustancialmente más alto de riesgo de presentar alguna enfermedad cardíaca coronaria que la definición de 20% o mayor a los 10 años, recomendada tanto en la primera como en la segunda reunión del grupo de los «Task Forces».

El concepto o definición de alto riesgo, cuando se aplica a prevención en personas asintomáticas, necesita una con-

sideración cuidadosa. Investigaciones económicas en salud han sugerido que el umbral de riesgo para valoración costo-efectividad de la intervención de un factor de riesgo, por ejemplo la terapia para bajar colesterol, no es una función simple del riesgo absoluto; incluso varía con la edad y el género.

Aplicaciones de las ecuaciones de Framingham en grupos étnicos hispanos

Al comparar los hallazgos del The Puerto Rico Heart Study (PRHS) en hispano-americanos, el riesgo relativo multivariado de las poblaciones de Framingham y el PRHS fue similar, pero las ecuaciones derivadas del Framingham sobrestiman el riesgo absoluto de enfermedad coronaria entre puertorriqueños. No se sabe si esta sobreestimación se extiende a otras poblaciones hispanas. Por lo anterior debe considerarse un ajuste de calibración cuando las ecuaciones se apliquen a hispanos.⁶⁴

En conclusión, se considera al FHS como el mayor estudio epidemiológico longitudinal realizado con el propósito de aportar al conocimiento sobre la etiología de la ECV, pero se debe tener en cuenta que sus resultados, en primer lugar, son válidos para los habitantes de Framingham, pero no parecen ser generalizables en forma directa a otros grupos de población. Estudios iniciados años después, como el de los "Siete Países", el de "Manresa" o el "Mónica", han comprobado que los factores de riesgo cardiovascular son universales, pero

con comportamientos diferentes, lo que exige estudios con muestras de población local para adaptarlos a estas realidades.

Sobre este tema, en una interesante editorial que publica la Revista Española de Cardiología, se plantea así este problema: ¿Era necesario demostrar también en España que la colesterolemia y el tabaco son factores de riesgo cardiovascular? Lo que origina esta oportuna pregunta de los expertos en salud pública Fernando Rodríguez Artalejo y José Ramón Banegas,⁶⁵ es precisamente la que ellos denominan *paradoja española* que consiste en que aún teniendo factores de riesgo mayores similares a los de otros países desarrollados, las tasas de morbilidad y mortalidad cardiovascular en España son mucho más bajas, lo que indica que el riesgo local no es concordante con los algoritmos derivados del FHS y que debe haber otros factores, algunos de ellos protectores, que no se conocen todavía (genéticos quizás), por lo cual hacen falta estudios propios que ayuden a dar una explicación más global, a la vez que una lectura local y precisa sobre los factores de riesgo, con el fin de poder hacer la aplicación de estos valiosos conocimientos.

ESTUDIO EN MEDELLÍN

Introducción

A pesar de que el caso de Colombia es muy diferente al español, al tener las enfermedades cardíacas como la primera causa de muerte y tal vez por esto mismo, con base en inquietudes simi-

lares, el equipo de la Clínica Las Américas, en unión con la División de Investigaciones de la Facultad de Medicina del CES, inició un estudio longitudinal sobre el comportamiento del riesgo cardiovascular en la población de influencia de la Clínica con el fin de responder las siguientes preguntas:

¿Cuál es la prevalencia de los factores de riesgo y protección mayores para EC?

¿Cómo se comporta la clasificación del riesgo cardiovascular en nuestra población al aplicarle la Escala de Framingham?

¿Cuál es el resultado de comparar la clasificación del riesgo cardiovascular según el algoritmo de Framingham con la presencia del síndrome metabólico?

En el presente informe se comparten los principales hallazgos, que se presentan a la comunidad científica como un aporte en la discusión sobre el tema de la clasificación del riesgo cardiovascular en nuestro medio.

Metodología

Tipo de estudio

Se utilizó la metodología de estudios descriptivos de corte, con la aplicación de un sistema de tamización para riesgo cardiovascular.

Población y muestra

Se realizó una convocatoria a toda la población de influencia de la Clínica Las

Américas, con una carta dirigida a las administraciones de las urbanizaciones alrededor del complejo médico, ubicado en el barrio la Mota, Medellín. El total que abarcó esta invitación fueron 12.400 personas de las cuales se incluyeron 372, todas inscritas previamente vía telefónica o personalmente.

Para el cálculo de la muestra se aplicó la fórmula de Wayne W. Daniel para poblaciones finitas en donde **N**: población del área de influencia de la Clínica Las Américas 12.400 personas, **p**: prevalencia del factor de riesgo más bajo, 7% para diabetes mellitus informada en Colombia, nivel de confianza de 95%, precisión 4% y efecto de diseño 2, dando un tamaño mínimo de muestra de 309 personas.

Recolección de la información

Personal de salud debidamente entrenado recolectó la información. Se aplicó una encuesta dirigida con un formulario con preguntas concisas, fáciles de responder y guiadas por personal médico instruido en su aplicación y contenido.

De acuerdo al listado existente de las personas preinscritas, el laboratorio clínico elaboró con código de barras los recipientes de sangrado; así, los datos de los exámenes realizados entraron directamente al sistema y a la base de datos elaborada para este estudio, evitándose un factor de error.

Los pacientes fueron citados en grupos de 30 personas y con diferencias de 10 minutos a partir de las 7 am. Cada grupo era dirigido por dos guías que lo llevaban a los diferentes módulos:

- La toma de muestra sanguínea en ayunas fue suficiente para elaborar: glicemia, colesterol total, HDL, triglicéridos y LDL.
- La toma de presión arterial se llevó a cabo por estudiantes de medicina del último semestre, CES. Se les realizó una sesión de estandarización en la forma de toma de la presión arterial, al igual los equipos anaerobios de toma de presión que fueron usados, se estandarizaron. Dos tomas se realizaban en el brazo dominante de la persona, sentada y de pie, luego se sacaba un promedio de las dos cifras y era ésta la que se entraba al sistema.
- La medición antropométrica de peso, estatura, perímetro de cintura, y una encuesta sobre hábitos de alimentación, fue dirigida por el grupo de nutricionistas.
- El lugar de la encuesta médica siempre estuvo asistido por personal médico, incluyendo especialistas.

Se entregó el resultado de forma personal y con educación y orientación de acuerdo a los riesgos estudiados; también se les dio explicación por escrito del resultado en código de colores del score de Framingham.

Procesamiento y análisis

La información se llevó a una base de datos electrónica que luego se exportó al programa SPSS con el fin de generar las nuevas variables para la estimación del nivel de riesgo. Los ejes de análisis utilizados fueron la edad y el sexo. A partir de lo anterior se estimó la pre-

valencia para los factores de riesgo evaluados dentro de la escala. Finalmente se calculó la distribución de riesgo de la población estudiada para el total y para cada uno de los sexos.

Clasificación del riesgo

El concepto de predicción de riesgo introducido por el Estudio de Framingham hace más de 50 años, sirve como "estándar de oro" para las recomendaciones sobre prevención basándose en el riesgo absoluto, definido éste como la probabilidad de que una persona desarrolle una EC severa, que tendrá como punto final infarto del miocardio o muerte por enfermedad cardíaca en los próximos 10 años. El riesgo absoluto⁶⁶ se considera un determinante en la decisión de iniciar tratamiento farmacológico.

Para la evaluación en el presente estudio se utilizaron las guías publicadas por el National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel (ATP III) del 2001,⁶⁷ el cual identifica tres categorías de riesgo de enfermedad cardiovascular:

- 1ª. Enfermedad cardiovascular y equivalente a riesgo de enfermedad cardiovascular.
- 2ª. Múltiples factores de riesgo (2 +).
- 3ª. Factor de riesgo ausente o solamente la presencia de un factor.

Es la 1ª categoría la de más alto riesgo. Se asigna a personas que han tenido una enfermedad cardiovascular establecida o alguna de las condiciones de riesgo

equivalentes (cualquier forma de enfermedad aterosclerótica periférica, aneurisma aórtico abdominal y enfermedad carotídea sintomática), diabetes y múltiples factores de riesgo que confieren un riesgo a 10 años de $> 20\%$.

A las personas que no estén en este nivel se les categoriza según el conteo de los factores de riesgo presentes:

- Fumar cigarrillo
- Hipertensión arterial
- Familiar con enfermedad coronaria temprana
- Edad ≥ 45 años para hombres y mujeres ≥ 55 años
- HDL bajas (< 40 mg/dL en hombres y en mujeres < 50 mg/dL)

Nota: HDL > 60 cuenta como negativo en la sumatoria del riesgo.

El riesgo absoluto se clasifica en la siguiente forma:

Muy alto riesgo: candidatos para prevención secundaria con diagnóstico de EC o para prevención primaria con enfermedad vascular no coronaria diabetes o enfermedad cardiovascular ya establecida.

Alto riesgo: mayor del 20% a 10 años,

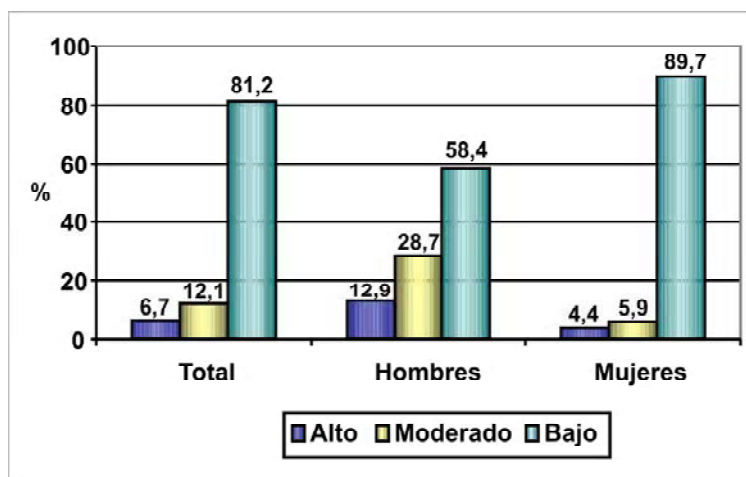
Riesgo moderado: candidatos para prevención primaria, con dos o más factores de riesgo y un 10 a 20% de riesgo a 10 años.

Bajo riesgo: individuos con un factor de riesgo o ninguno.

Resultados

Distribución por sexo

Se estudiaron 372 personas en total, 27,2% pertenecientes al sexo masculino y 72,8% al femenino, con una edad \geq a 18 años.



Gráfica 1. Distribución de la clasificación del riesgo, población del área de influencia de la Clínica las Américas - Medellín 2002

Como puede observarse en la gráfica, al aplicar la clasificación según el ATP III antes mencionado, se encontró un 81,2% de la población con riesgo bajo, con diferencias estadísticamente significativas, con un valor de $p < 0,000000$ por sexo, para el masculino sólo el 58,4% en esta clasificación y para el femenino el 89,7%.

El 12,1 % de la población presentó riesgo moderado, 28,7 % para los hombres versus 5,9% en las mujeres.

El 6,7% de la población estudiada se clasificó como de alto riesgo, siendo más alta la frecuencia para este nivel en el sexo masculino con 12,4%, que en el femenino con 4,4%. Al estimar la razón de riesgo por sexo se encontró que por cada mujer clasificada como de alto riesgo se encuentran más de 9 hombres. La diferencia es estadísticamente significativa con un valor de $p < 0,01$.

Síndrome metabólico

Además se estimó la prevalencia de síndrome metabólico. Para su diagnóstico se utilizó la definición de los componentes propuesta recientemente por el ATP III.

La prevalencia global ajustada por edad fue de 14,74% (prevalencia bruta de 23,2%); no se encontraron diferencias estadísticamente significantes al comparar la prevalencia por sexo.

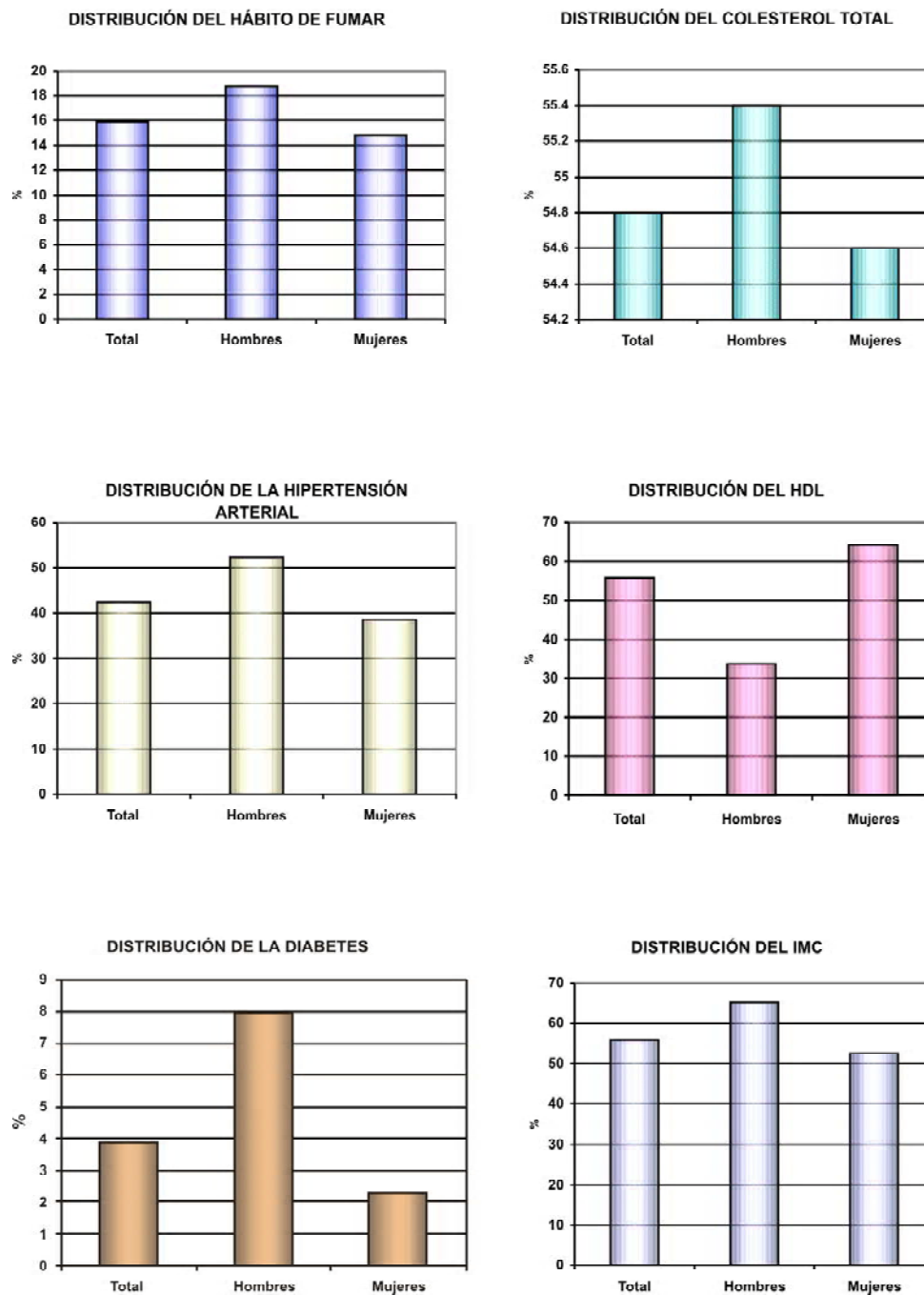
Al cambiar el criterio para la definición de obesidad abdominal de circunferencia abdominal por IMC, no se observó diferencia.

La prevalencia ajustada por edad de cada uno de los componentes del SM fue: HTA 31,37%, HDL bajo 55,25%, IMC > 30 fue de 13,97%, obesidad medida por cintura abdominal 12,62% y hipertrigliceridemia 35,86%.

Prevalencia de los factores de riesgo

Al aplicar los criterios del ATP III, la prevalencia de factores de riesgo, se dieron los siguientes resultados:

- Para el colesterol total \geq de 200 mg/dL, se encontró una prevalencia total de 54,8%, para el sexo masculino de 55,4% y para el femenino de 54,6%.
- La prevalencia de hipertensión arterial (con HT sistólica \geq 140 mm/Hg o diastólica \geq 90 mm/Hg) fue de 42,5% para el total de la población, siendo significativamente menor para el grupo del sexo femenino con 38,7% comparado con 52,5% en el masculino.
- El comportamiento de las HDL, tomando como punto de corte \geq a 40 mg/dL para hombres y \geq 50 mg/dL para mujeres, fue de 55,9% para el total: 33,7% para el sexo masculino y 64,2% para el femenino.
- La prevalencia de diabetes (glicemia mayor de 110 mg/dL) para el total se encontró en 3,8%; para el grupo masculino en 7,9% y para el femenino en 2,2%.
- Con relación al IMC > 25 , el 55,9% presentó una prevalencia por encima de la cifra considerada como normal, el 65,3% en el sexo masculino y 52,4 en el femenino.



Gráfica 2. Prevalencia porcentual de los factores de riesgo estudiados

La prevalencia de consumo de cigarrillo fue de 15,9% para el total de la población, 18,8% para el grupo del sexo masculino y 14,8% para el femenino.

CONCLUSIONES

Según la determinación de riesgo global, nuestra población muestra una tendencia hacia el **bajo riesgo** cardiovascular, el 81,2% se encontró en riesgo bajo; sin embargo, al analizar los resultados llama la atención: 1) Que aún en este grupo se encontró una prevalencia de 17,2% con síndrome metabólico y en el grupo con riesgo moderado la prevalencia del síndrome fue de 35,6%. 2) Sólo el 58,4% de las personas del sexo masculino se clasificaron en este nivel, lo que significa que más del 40% están clasificadas como de riesgo moderado o alto.

Con **riesgo moderado**: candidatos para prevención primaria, con dos o más factores de riesgo y un 10 a 20% de riesgo a 10 años se encontró el 12,1%, de la población estudiada, llegando a 28,7% para el sexo masculino.

En riesgo alto: mayor del 20% a 10 años se encontró el 6,7% del total, llegando al 12,4% en el sexo masculino y al 4,4% en el femenino.

Los hallazgos del estudio son una evidencia real de la urgente prioridad para el establecimiento de programas de prevención primaria y secundaria, como la única forma de cambiar las tendencias de morbilidad y mortalidad por causas

cardiovasculares y disminuir la alta demanda de atención médica por las mismas, logrando mejor calidad de salud y de vida para nuestra población.

De acuerdo con estos resultados se puede aceptar que el concepto de factor de riesgo introducido por el Estudio de Framingham hace más de 50 años sigue siendo el estándar de oro en la evaluación del riesgo (probabilidad de ocurrencia) para enfermedad coronaria. Los hallazgos de ese estudio han contribuido a las recomendaciones sobre prevención publicados por el National Cholesterol Education Program.

RECOMENDACIONES

Los factores de riesgo deben ser evaluados como el primer paso en prevención primaria y deben ser la guía para establecer la estrategia terapéutica. La intervención en cada paciente debe orientarse por el nivel de exposición a los factores de riesgo.

De acuerdo al MRFIT,⁶⁸ los factores de riesgo mayores o independientes explican > del 80% de la presentación de casos de enfermedad coronaria prematura y además son modificables, por lo cual se hace obligatorio trabajar en la aplicación de estos conocimientos.

Las medidas de salud pública, como reducir calorías, grasa saturada y sal en la comida procesada y el incremento en las comunidades y escuelas, de las oportunidades de realizar actividad física,

pueden llevar a una caída en la distribución de la presión arterial de la población, y así, potencialmente, reducir morbilidad, mortalidad y el riesgo a largo plazo de enfermedad cardiovascular. El Séptimo Comité Conjunto (JNC) hace referencia a la necesidad de que los fabricantes de alimentos y restaurantes reduzcan la adición de sodio a las comidas en un 50% en la próxima década.

La alta prevalencia de los factores de riesgo mayor, que se encontró en el presente estudio, es una llamada de atención para las entidades encargadas de la conservación de la salud, para reorientar la formulación de políticas hacia la prevención primaria y secundaria, aprovechando la oportunidad del conocimiento sobre factores de riesgo con alta evidencia científica y de fácil modificación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Colciencias. Plan Estratégico 1997-2002. Programa Nacional de Ciencia y Tecnología de la Salud. Santafé de Bogotá, 1997.
2. National Heart, Lung and Blood Institute. Framingham Heart Study: 50 Years of Research Success [Consultada el 9 de septiembre de 2003] disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/about/framingham/index.html>
3. Dawber TR: Summary of recent literature regarding cigarette smoking and coronary heart disease. *Circulation* 1960;22:164-166.
4. Kannel WB, Dawber TR, Kagan A, Revotskie N, Stokes JI. Factors of risk in the development of coronary heart disease, -six year follow-up experience; the Framingham Study. *Ann Intern Med* 1961;55:33-50.
5. Cornfield J. Joint dependence of risk of coronary heart disease on serum cholesterol and systolic blood pressure: a discriminant function analysis. *Fed Proc* 1962; 21(2): 58-61.
6. Kannel WB, LeBauer EJ, Dawber TR, McNamara PM. Relation of body weight to development of coronary heart disease: the Framingham Study. *Circulation* 1967;35:734-744.
7. Kannel WB, Wolf PA, Verter JI, McNamara PM. Epidemiologic assessment of the role of blood pressure in stroke; the Framingham Study. *JAMA* 1970;214:301-310.
8. Hjortland MC, McNamara PM, Kannel WB. Some atherogenic concomitants of menopause: the Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1976;103:304-311.
9. Haynes SG, Feinleib M, Levine S, Scotch N, Kannel WB. The relationship of psychosocial factors to coronary heart disease in the Framingham Study. II. Prevalence of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1978;107:384-402.
10. Abbott RD, Wilson PWF, Kannel WB, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol, total cholesterol screening, and myocardial infarction. The Framingham Study. *Arteriosclerosis* 1988;8:207-211.
11. Bikkina M, Levy D, Evans JC, et al. Left ventricular mass and risk of stroke in an elderly cohort. *JAMA* 1994;272:33-36.
12. Vacan RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure: a clinical mechanistic overview. *Arch Intern Med* 1996; 156:1789-1796.
13. Stokes JI, Dawber TR. Rheumatic heart disease in the Framingham Study. *N Engl J Med* 1956;255:1228-1233.
14. Kannel WB, Dawber TR, Cohen ME, McNamara PM. Vascular disease of the brain - epidemiologic aspects: the Framingham Study. *Am J Public Health* 1965;55:1355-1366.
15. Friedman GD, Kannel WB, Dawber TR, McNamara PM. Comparison of prevalence,

- case history and incidence data in assessing the potency of risk factors in coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1966;83:366-378.
16. Garcia MJ, McNamara PM, Gordon T, Kannel WB. Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population. Sixteen year follow-up study. *Diabetes* 1974;23:105-111.
17. Castelli WP, Doyle JT, Gordon T, et al. HDL cholesterol and other lipids in coronary heart disease. The cooperative lipoprotein phenotyping study. *Circulation* 1977;55:767-772.
18. Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB. The prediction of coronary heart disease by high-density and other lipoproteins: An historical perspective. En: Rifkind BM, Levy RI, eds. *Hyperlipidemia: diagnosis and therapy*. Grune & Stratton; 1977:71-78.
19. Haynes SG, Feinleib M, Levine S, Scotch N, Kannel WB. *Op. cit.*
20. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, McNamara PM, Feinleib M, Kannel WB. The filter cigarette and coronary heart disease: the Framingham study. *Lancet* 1981;2:109-113.
21. Kannel WB. Update on the role of cigarette smoking in coronary artery disease. *Am Heart J* 1981;101:319-328.
22. Gordon T, Kagan A, García-Palmieri MR, et al. Diet and its relation to coronary heart disease and death in three populations. *Circulation* 1981;63:500-515.
23. Castelli WP, Abbott RD, McNamara PM. Summary estimates of cholesterol used to predict coronary heart disease. *Circulation* 1983;67:730-734.
24. Savage DD, Levy D, Garrison RJ, et al. Mitral valve prolapse in the general population. 3. Dysrhythmias: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983;106:582-586.
25. Kittner SJ, White LR, Farmer ME, et al. Methodical issues in screening for dementia: The problem of education adjustment. *J Chronic Dis* 1986;39:3:163-170.
26. Hubert HB, Eaker ED, Garrison RJ, Castelli WP. Life-style correlates of risk factor change in young adults: an eight-year study of coronary heart disease risk factors in the Framingham offspring. *Am J Epidemiol* 1987;125:812-831.
27. Wilson PWF, Abbott RD, Castelli WP. High density lipoprotein cholesterol and mortality. The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis* 1988;8:737-741.
28. Eaker ED, Castelli WP. Type A behavior and mortality from coronary disease in the Framingham Study. *N Engl J Med* 1988;319:1480-1481.
29. Dannenberg AL, Garrison RJ, Kannel WB. Incidence of hypertension in the Framingham Study. *Am J Public Health* 1988;78:676-679.
30. Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, Bonita R, Belanger AJ. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study. *JAMA* 1988;259:1025-1029.
31. Myers RH, Kiely D, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990;120:963-969.
32. Anderson KM, Odell PM, Wilson PWF, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1991;121:293-298.
33. Kannam JP, Levy D. Isolated systolic hypertension in the elderly. *Hosp Pract* 1993;57-74.
34. Ho KKL, Anderson KM, Kannel WB, Grossman W, Levy D. Survival after the onset of congestive heart failure in Framingham Heart Study subjects. *Circulation* 1993;88:107-115.
35. Bikkina M, Levy D, Evans JC, et al. *Op. cit.*
36. Bostom AG, Gagnon DR, Cupples LA, Wilson PWF, Jenner JL, Ordovas JM. A prospective investigation of elevated lipoprotein (a) detected by electrophoresis and cardiovascular disease in women: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1994;90:1688-1695.
37. Schaefer EJ, Lamon-Fava S, Ordovas JM, et al. Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-1 levels in the Framingham Offspring Study. *J Lipid Res* 1994;35:871-882.

38. Wilson PWF, Myers RH, Larson MG, Ordovas JM, Wolf PA, Schaefer EJ. Apolipoprotein E alleles, dyslipidemia, and coronary heart disease. The Framingham Offspring Study. *JAMA* 1994;272:1666-1671.
39. Wilson PWF, Hoeg JM, D'Agostino RB, Silbershatz H, Belanger AM, Poelmann H, et al. Cumulative effects of high cholesterol levels, high blood pressure, and cigarette smoking on carotid stenosis. *N Engl J Med* 1997; 337:516-522.
40. Meigs B, Panhuysen CIM, Myers RH, Wilson PWF, Cupples LA. A genome-wide scan for loci linked to plasma levels of glucose and HbA (1c) in a community-based sample of caucasian pedigrees. The Framingham Offspring Study. *Diabetes* 2000; 51(3):833-840.
41. Joost O, Wilk JB, Cupples LA, Harmon M, Shearman MA, Baldwin CT, et al. Genetic loci influencing lung function - a genomewide scan in the Framingham Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;165(6):795-799.
42. Hackam DG, Anand S. Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence. *JAMA* 2003; 290 (7).
43. Cohen L, Davis L, Mikkelsen L. Comprehensive prevention: improving health outcomes through practice. *Minority Health Today* 2000; 1:38-41.
44. Mc Ginnis JM, Foege WH. Actual causes of death in the United States. *JAMA* 1993;270:2207-2212.
45. Rothman K. Modern epidemiology. Boston Toronto: Little, Brown and Company; 1986.
46. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
47. William B, Kannel MD, McGree D, Gordon T. A general cardiovascular risk profile: The Framingham Study. *Am J Cardiol* 1976; 38: 46-51.
48. Walker SH, Duncan DB. Estimation of the probability of an event as a function of several independent variables. *Biometrika* 1967; 54: 167-179.
49. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100:1481-1492.
50. William B, Kannel MD, McGree D, Gordon T. *Op. cit.*
51. *Ibíd.*
52. Gordon T, Kannel WB. Predisposition to atherosclerosis in the head, heart and legs: The Framingham Study. *JAMA* 1972; 221:661-666.
53. William B, Kannel MD, McGree D, Gordon T. *Op. cit.*
54. William B, Kannel MD, McGree D, Gordon T. *Ibíd.*
55. William B, Kannel MD, McGree D, Gordon T. *Ibíd.*
56. Robson J, Boomla K, Hart B, Feder G. Estimating cardiovascular risk for primary prevention: Outstanding question for primary care. *BMJ* 2000; 320: 702 - 709.
57. Kannel WB, McGee D, Gordon TA. *Op. cit.*
58. Wolff PA, D'agostino RB, Belanger AJ, Kannel WB. Probability of Stroke: a risk profile the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 312-318.
59. Anderson KM, Wilson PWF, Odell PM, Kannel WB. An updated. Coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83: 356-362.
60. D'agostino RB, Russell MW, et al. Primary and subsequent coronary risk appraisal: New results from the Framingham Study. *Am Heart J* 2000; 139: 272-281.
61. Pyorala K. Assessment of coronary heart disease risk in populations with different levels of risk. *Eur Heart J* 2000;21:348-50.
62. Thomsen T, McGee Dan, Davidsen M, Jorgensen T. A cross-validation of risk-scores for coronary heart disease mortality based on data from the Glostrup Population Studies and Framingham Heart Study. *Int J Epidemiol* 2002;31:817-822.

63. Scott M. Grundy, Richard Pasternak, Philip Greenland, Sydney Smith Jr, Fuster Valentin. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100:1481-1492.
64. Jaramillo M. Estratificación de riesgo cardiovascular. En: Varela EA, Jaramillo M, Rodríguez NI, editores. *Cardiología preventiva* 2001; Tomo I: 33-49.
65. Rodríguez Artalejo F, Banegas JR. Editorial *Revista Española de Cardiología* 2002; 02:55
66. Pearson TA. New tools coronary risk assessment: what are their advantages and limitations? *Circulation* 2002;105:886-692.
67. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486-2497
68. Stampfer MJ, Hu FB, Manson JE, et al. Primary prevention of coronary heart disease in women through diet and lifestyle. *N Engl J Med* 2000; 343: 16-22.

2

Hipertensión arterial como factor de riesgo cardiovascular

Francisco López Arteaga

INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) es una causa importante de morbilidad y mortalidad en el mundo, una enfermedad común y un factor de riesgo mayor en el desarrollo de cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca, enfermedad cerebrovascular (ECV), insuficiencia renal, retinopatía, enfermedad vascular periférica, hipertrofia ventricular izquierda (HVI) y arritmias. El riesgo de muerte por enfermedad cardíaca y ECV empieza a aumentar desde una presión de 115/75 y se duplica por cada 20 y 10 mm Hg de incremento en la presión sistólica y diastólica respectivamente, de tal manera que el daño se inicia mucho antes de que las personas reciban tratamiento. La relación entre HTA y riesgo de eventos cardiovasculares es continua, consistente e independiente de otros factores de riesgo. A mayor elevación de la presión

arterial mayor posibilidad de infarto del miocardio, falla cardíaca, enfermedad cerebrovascular y enfermedad renal.¹ A la HTA se la considera como la expresión tardía de una anomalía cardiovascular.² El tratamiento de la HTA es altamente efectivo en reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular. En personas menores de 50 años, el nivel de presión diastólica es el mayor predictor de riesgo cardiovascular mientras que la presión sistólica es el mayor predictor en mayores de 60 años. El riesgo individual está relacionado con el nivel y duración de la presión arterial, como también con la presencia de otros factores de riesgo y el compromiso de órganos blanco.³ La relación entre presión arterial y morbilidad cardiovascular empieza en pacientes en quienes la presión arterial está por encima de los valores óptimos (115/75 mm Hg). En los reportes de la Organización Mundial de la Salud (OMS) la presión arterial

Médico internista, cardiólogo

subóptima es responsable del 62% de la ECV y del 49% de la enfermedad cardíaca isquémica, con poca variación por sexo. Se le considera el factor de riesgo número uno para muertes en todo el mundo.⁴

Se estima que existen en el mundo un billón de personas que padecen HTA sistémica; entre 1,5% y 5% de esta población muere cada año por causas directamente relacionadas con HTA. De los 15 millones de muertes causadas por enfermedades circulatorias, 7,2 millones son por enfermedad coronaria y 4,6 por enfermedad cerebrovascular. La HTA está presente en la gran mayoría de ellas. Después de los 55 años los pacientes normotensos tienen un riesgo del 90% de desarrollar hipertensión en algún momento de su vida; dos terceras partes de los pacientes por encima de 65 años son hipertensos y constituye el grupo de población con menor control de la presión arterial; el 65% tienen hipertensión sistólica aislada. En los países latinoamericanos el promedio de prevalencia de HTA es alrededor del 30%, en Norteamérica del 28,7% y en Europa del 42,2%. Se ha estimado que la prevalencia global de hipertensión puede estar cerca al 30%.^{1, 3, 5-9}

En Colombia, el Segundo Estudio Nacional sobre Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas (ENFREC II), encontró que durante el año 1998 la prevalencia de HTA arterial en hombres fue del 11,5% y en mujeres del 13%.¹⁰ Estudios locales llevados a cabo en Medellín, en el año 2002, mostraron una prevalencia de HTA del 20,8% en hombres y de 21% en mujeres.¹¹

Aproximadamente 70-80% de los pacientes hipertensos saben de su diagnóstico y muchos han recibido algún cuidado de salud. El 50% de los pacientes que inician medicamentos antihipertensivos los discontinúan en el primer año. De aquellos que permanecen en tratamiento, alrededor del 50% toman menos del 80% de la medicación prescrita y solamente un 34% están bien controlados. Estos hechos son consistentes con la evidencia en la práctica clínica de que uno de cada tres pacientes hipertensos tiene la presión arterial controlada. Se calcula que si se aumentara a 50% el control de los pacientes hipertensos, se reduciría la ECV aproximadamente en un 15%. La OMS estima que una disminución de 2 mm Hg en la presión arterial de la población produce una reducción del 6% en la mortalidad anual por accidentes cerebrovasculares, 4% para los cardiovasculares y un 3% para todas las causas asociadas. Tanto la presión sistólica como la diastólica son predictores independientes de mortalidad por enfermedades cerebrovascular y coronaria. Uno de los éxitos para lograr un buen control de la HTA es la adherencia al tratamiento, la cual depende en gran medida del grado de confianza y empatía que se desarrolle entre el médico y el paciente.^{1, 6, 7}

El riesgo de desarrollar HTA es mayor en afroamericanos y en todas aquellas personas con prehipertensión (presión sistólica de 120 a 139 y diastólica de 80 a 89 mm Hg) e historia familiar de HTA. Dentro de las características reversibles y que están asociadas con el incremento en el riesgo de desarrollar HTA, se incluyen:

sobrepeso u obesidad, sedentarismo, ingesta excesiva de sodio, dieta baja en potasio, consumo exagerado de alcohol y manifestaciones del síndrome metabólico. El síndrome metabólico es definido por tres o más de las siguientes características: obesidad abdominal (cintura abdominal > 102 cm en hombres y en mujeres > 88 cm), intolerancia a la glucosa (glucosa en ayunas \geq 110 mg/dl), presión arterial \geq 130/85 mm Hg, triglicéridos \geq 150 mg/dl o HDL bajo (< 40 mg/dl en hombres o < 50 mg/dl en mujeres).¹²

El riesgo de enfermedad cardiovascular en HTA depende de factores de riesgo coexistentes y de la presencia o no de daño de órganos blanco asociados a hipertensión. Edad, sexo masculino, historia familiar, grupo étnico, hipercolesterolemia, tabaquismo, diabetes, obesidad, sedentarismo, alcoholismo.

El tratamiento de la HTA en los pacientes de edad reduce la frecuencia de eventos cardiovasculares y disminuye el riesgo de progresión y desarrollo de disfunción cognitiva y demencia. Los beneficios del tratamiento se han demostrado tanto para personas con HTA sistólica y diastólica o HTA sistólica aislada, igual que en mayores de 80 años. Aunque muchas personas de edad tienen HTA primaria, las formas de HTA secundarias deberían ser consideradas si el comienzo es reciente o la HTA es resistente.^{13, 14}

Debido a su elevada prevalencia y su trascendencia como factor de riesgo la HTA es una de las patologías más importantes en la práctica clínica diaria.

Parece apropiado reducir la presión arterial hasta los valores mínimos que los pacientes puedan tolerar; diversos estudios han demostrado que, aún en rangos "normales", a menor presión se corresponde un menor riesgo de accidente cerebrovascular, de deterioro renal o de insuficiencia cardíaca; hay alguna controversia sobre si esto es válido también para los pacientes con enfermedad coronaria.

El objetivo general del tratamiento en pacientes hipertensos es reducir el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular por reducción de la presión arterial y el tratamiento de otros factores de riesgo modificables. En general, el objetivo es disminuir la presión arterial por debajo de 140/90 mm Hg. En pacientes con falla cardíaca, diabetes o enfermedad renal, el objetivo es disminuir la presión arterial por debajo de 130/80 mm Hg. En pacientes mayores de 80 años el tratamiento farmacológico de la HTA mejora su pronóstico, cifras de presión diastólica entre 80-90 mm Hg son benéficas, no se sabe con certeza si presiones sistólicas por debajo de 140 mm Hg tengan los mismos resultados pero el objetivo es tratar de mantenerlas por debajo de esta cifra.²

Estos objetivos se logran a través de modificaciones en el estilo de vida y en muchos casos con terapia farmacológica. Los estados comórbidos como la dislipidemia y la diabetes deben ser tratados; una vez controlada la presión arterial debe considerarse el uso de la

aspirina. Se recomienda que los pacientes aprendan a controlar su presión arterial por sí mismos.^{12, 15}

Entre las nuevas alternativas farmacológicas que se ofrecen para alcanzar los objetivos del control de cifras, el grupo de medicinas que bloquean los receptores de la angiotensina II, al igual que los antagonistas de los receptores de calcio, han mostrado su capacidad de reducir la morbilidad y mortalidad cardíaca; cada grupo ha demostrado en los diferentes estudios una muy buena potencia; sin embargo, se vienen desarrollando estudios de gran envergadura para evaluar efectividad y verdadera capacidad de reducción de la mortalidad y morbilidad.¹⁶

El estudio VALUE¹⁷ es el primero en gran escala que compara un bloqueador de los receptores de angiotensina II (valsartan) con uno de los bloqueadores de los canales de calcio más ampliamente usado (amlodipino). Se valora la hipótesis de que para un mismo nivel de control de la presión arterial, Valsartan logra una mayor reducción en la morbilidad y mortalidad cardíaca de pacientes hipertensos de alto riesgo.

Esta investigación publicada recientemente no logró alcanzar el mismo nivel de presión arterial en ambos grupos, especialmente en el período temprano del estudio cuando la diferencia de la presión arterial fue de 4,0/2,1 mm de Hg a favor del amlodipino. No hubo diferencias en la morbilidad y mortalidad cardíaca. El valsartan fue más efectivo en prevenir la aparición de diabetes tipo 2.

Los antagonistas de receptores de angiotensina II parecen, al menos, ser tan efectivos como otros tipos de antihipertensivos en la prevención de eventos cardiovasculares.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL COMO FACTOR DE RIESGO EN

Enfermedad cerebrovascular (ECV)

La mayoría de pacientes que se presentan con una ECV isquémica aguda o hemorrágica tienen HTA.¹⁸ La terapia antihipertensiva reduce el riesgo de ECV fatal y no fatal en 43% comparada con placebo.⁹ El estudio HOT¹⁹ demostró que la mayor reducción de la ECV se logró con una presión arterial diastólica óptima de 83 mm Hg.

El estudio PROGRESS²⁰ ha demostrado que cuando los pacientes con antecedentes de ECV o isquemia cerebral transitoria y presiones arteriales < 140/90 mm Hg no son tratados, tienen una incidencia de eventos cardiovasculares del 17% en 4 años. El riesgo disminuye 24% si se mantienen las cifras de presión arterial por debajo de los valores de normalidad.

La HTA es la causa más importante de ECV. Incrementa el riesgo de ECV por agravamiento de la arterioesclerosis en el arco aórtico y carotídeo y en las arterias cerebrales (causando ECV trombótica o isquémica) y por inducción de arterioesclerosis en pequeños vasos subcorticales cerebrales, llevando a leucoencefalopatía cerebral e infartos lacunares. La HTA severa está también

asociada con hemorragia intraparenquimatosa y subaracnoidea.

Desafortunadamente, en el momento actual hay poca evidencia clínica que nos permita proporcionar unas recomendaciones claras para el manejo adecuado de la presión arterial durante la ECV aguda. Actualmente se acepta que en pacientes con hemorragia intracraneal, la presión debería ser disminuida solamente si excede de 200/120 mm Hg, para prevenir el crecimiento del hematoma o el resangrado.²¹ En estas condiciones la presión arterial debe ser disminuida en un 20%. Las guías para el manejo de la ECV isquémica aguda del Consejo de Enfermedad Cerebrovascular de la Asociación Americana de Corazón sugieren que en pacientes que no son candidatos para terapia trombolítica la presión arterial no debe ser disminuida con fármacos si es menor de 220/120 mm Hg, a menos que haya evidencia de daño agudo de otro órgano blanco (disecación aórtica, infarto agudo del miocardio, edema pulmonar, encefalopatía hipertensiva).²² Si la presión arterial sistólica es mayor de 220 mm Hg o la diastólica de 121 a 140 mm Hg se recomienda labetalol o nicardipino intravenosos. El labetalol es suministrado en dosis de 10 a 20 mg durante 1 a 2 minutos; la dosis es repetida o duplicada a necesidad cada 10 minutos hasta una dosis máxima de 300 mg. La nicardipina se suministra inicialmente en infusión a 5 mg/h y es titulada para alcanzar el efecto deseado con un incremento de 2,5 mg/h cada 5 minutos hasta un máximo de 15 mg/h. El nitroprusiato es reco-

mendado cuando la presión diastólica es mayor de 140 mm Hg; la dosis debería ser titulada para disminuir la presión arterial entre 10 y 15%.

En pacientes candidatos a terapia trombolítica, el Consejo de Enfermedad Cerebrovascular sugiere disminuir la presión arterial antes de la iniciación de la trombolisis, cuando la sistólica es mayor de 185 mm Hg o la diastólica mayor de 110 mm Hg. Lo recomendado es el tratamiento con labetalol a dosis de 10 a 20 mg intravenosos durante 1 a 2 minutos. De ser necesario, esta dosis puede ser repetida una vez o utilizar nitratos sublinguales. Si el tratamiento antihipertensivo no reduce la presión arterial por debajo de 185/110 mm Hg, la terapia trombolítica no es recomendada. Durante y después de la terapia trombolítica, la presión arterial debe ser monitorizada frecuentemente (cada 15 minutos por 2 horas, luego cada 30 minutos por 6 horas y posteriormente cada hora por 16 horas). El tratamiento con nitroprusiato se recomienda para presiones diastólicas mayores de 140 mm Hg. Para presiones sistólicas mayores de 180 mm Hg o diastólicas de 105 a 140 mm Hg, lo recomendado son 10 mg intravenosos de labetalol en 1 a 2 minutos; La dosis debe repetirse o duplicarse cada 10 minutos hasta un máximo de 300 mg o en infusión a razón de 2 a 8 mg/min.

La frecuencia en la recurrencia de enfermedad cerebrovascular puede bajarse por la combinación de un IECA con un diurético tiazídico.¹ El riesgo de ECV se reduce en un 25% de los pacientes

tratados con un antagonista de angiotensina cuando es comparado con un beta-bloqueador.²³

Enfermedad coronaria (EC)

La terapia antihipertensiva disminuye el riesgo de eventos fatales y no fatales por EC en 20-25% cuando se compara con placebo. Los pacientes hipertensos tienen el doble de riesgo de desarrollar EC. La enfermedad cardíaca isquémica es la forma más común de daño de órgano blanco asociada con hipertensión y la causa más común de muerte en pacientes hipertensos.

La angina puede ocurrir en ausencia de enfermedad coronaria epicárdica por dos mecanismos. El aumento en la poscarga lleva a incremento en la tensión de pared y en la presión transmural, comprimiendo el flujo coronario durante la diástole. Adicionalmente se ha demostrado que la microvasculatura más allá de las arterias epicárdicas es disfuncionante e incapaz de compensar las demandas metabólicas y de consumo de oxígeno.

El desarrollo y progresión de la arterioesclerosis aumenta en las arterias sometidas a elevación crónica de la presión arterial. El estrés de cizallamiento asociado con hipertensión, y la disfunción endotelial resultante, causan deterioro en la síntesis y liberación de óxido nítrico. La disminución de óxido nítrico promueve el desarrollo y la aceleración de la arterioesclerosis y la formación de placa. Las características morfológicas de la placa son

idénticas a aquellas observadas en pacientes sin hipertensión.²⁴

Medicación utilizada: En pacientes con hipertensión y angina estable crónica, la primera droga de elección es usualmente un beta-bloqueador; como alternativa se pueden utilizar los IECA y los calcioantagonistas de larga acción. En pacientes con síndromes coronarios agudos (angina inestable o infarto del miocardio), la hipertensión debería ser tratada inicialmente con beta-bloqueadores e IECA. En el pos-infarto del miocardio los IECA, beta-bloqueadores y antagonistas de aldosterona han probado ser de mayor beneficio a corto y largo plazo.^{1, 8}

Recientemente se ha vuelto a plantear que la excesiva disminución de la presión arterial diastólica en pacientes con enfermedad arterial coronaria pueda aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares. Presiones diastólicas por debajo de 84 mm Hg incrementarían el riesgo de infarto del miocardio.²⁵

Insuficiencia cardíaca (IC)

La HTA es el antecedente más común de IC. La HVI y la cardiopatía isquémica llevan al desarrollo de IC sistólica y/o diastólica.^{26, 27} La prevalencia de disfunción diastólica asintomática en pacientes con hipertensión y sin HVI puede ser hasta de 33%. El pronóstico de pacientes con disfunción sistólica es pobre y se ve afectado también por la presencia de IC subyacente. La hipertensión está asociada con el 50% de todos

los casos de falla cardíaca congestiva⁵ y hasta en un 68% en los pacientes de edad avanzada. En pacientes con hipertensión el riesgo de IC está incrementado dos veces para los hombres y tres para las mujeres. La mortalidad para pacientes con falla por disfunción sistólica puede ser hasta del 20% a los 5 años y hasta del 50% a los 2 años para clases funcionales IV de NYHA. La mortalidad ha disminuido con el uso de múltiples fármacos.²⁴

Contribuyen al desarrollo de disfunción diastólica la poscarga aumentada, la edad, la disfunción sistólica, la coexistencia de EC y anomalías estructurales como la fibrosis y la HVI. Posteriormente aparece la disfunción sistólica asintomática, más tarde la cavidad ventricular izquierda empieza a dilatarse para mantener el gasto cardíaco; a medida que la enfermedad avanza la función ventricular izquierda disminuye, con más activación de los sistemas neurohormonal y de renina angiotensina, llevando a incremento en la retención de agua y sal y de la vasoconstricción periférica, apareciendo el cortejo de síntomas de IC sistólica. La apoptosis (muerte celular programada), estimulada por la hipertrofia de los miocitos y el desequilibrio entre estimuladores e inhibidores, es un determinante importante en el paso de disfunción sistólica asintomática a sintomática, con un incremento importante en riesgo de muerte.²⁴

Terapéutica indicada: en individuos con disfunción ventricular asintomática se recomienda IECA y B-bloqueadores. Para

aquellos con disfunción ventricular sintomática o falla cardíaca terminal, se recomienda IECA, B-bloqueadores, bloqueadores de angiotensina II y de aldosterona junto con diuréticos de asa. La terapia antihipertensiva reduce el riesgo de falla cardíaca en 50% o más.^{1,24} El objetivo del tratamiento de pacientes hipertensos con IC es alcanzar presiones arteriales menores de 130/80 mm Hg.

Insuficiencia renal crónica (IRC)

La HTA es la segunda causa, después de la diabetes, de IRC; aproximadamente el 85% de las personas con IRC tienen HTA. Los pacientes hipertensos no controlados tienen mayor riesgo de desarrollar IRC secundaria a nefroangioesclerosis benigna. Este riesgo es superior en pacientes con HTA moderada y severa; en cambio la incidencia de IRC terminal en pacientes con HTA leve es inferior al 1%. La coexistencia de HTA e IRC crea un círculo vicioso, cada una agrava la otra y contribuye, la primera, a la progresión de la enfermedad renal y a la aparición de secuelas cardiovasculares la segunda. La hiperuricemia, cuando no es causada por un tratamiento diurético, es una manifestación relativamente precoz de nefroesclerosis secundaria a HTA, ya que refleja la disminución del flujo sanguíneo renal debido a la presencia de enfermedad arterial y arteriolar. Desde el punto de vista clínico es importante la disminución en la hipertensión intraglomerular y en la hipertrofia glomerular. Éstas pueden ser tratadas, y por consiguiente prevenir o disminuir el daño glomerular. El

aumento de la resistencia de la arteriola eferente es inducido por angiotensina II, que es producida localmente. El diagnóstico debe ser precoz; pequeños aumentos en la creatinina pueden ocasionar disminuciones significativas del filtrado glomerular. El estudio AASK (estudio en afroamericanos con HTA y enfermedad renal), demostró que los IECA proporcionan una protección renal más efectiva en nefropatía no diabética que los betabloqueadores o los calcioantagonistas, sin beneficios adicionales con cifras de presión arterial por debajo de 130/85.²⁸

Los pacientes con IRC (filtración glomerular de menos de 60 ml/min por 1,73 m², que corresponde a una creatinina >1,5 mg/dl en hombres o >1,3 mg/dl en mujeres o >300 mg/dl de albuminuria) e hipertensión deben recibir manejo agresivo, a menudo con tres o más medicamentos para mantener valores de presión arterial por debajo de 130/80 mm Hg y <125/75 mm Hg, si la proteinuria >1 g/día.⁸ La enfermedad renal terminal por HTA es mucho más común en negros. La hipertensión maligna induce necrosis fibrinoide de las arteriolas renales y puede llevar a falla renal aguda.

Tratamiento recomendado: IECA y antagonistas de angiotensina II han demostrado efectos favorables en la progresión de la nefropatía diabética y no diabética, mediante la reducción de la presión intraglomerular disminuyendo la resistencia en la arteriola eferente y consecuentemente decreciendo la proteinuria hasta en 40%. Se acepta un au-

mento de la creatinina sérica hasta de un 35% por encima de los niveles basales durante el tratamiento con IECA y bloqueadores de angiotensina II, excepto si se desarrolla hipercalemia. El uso de diuréticos de asa en combinación con otros medicamentos es necesario en enfermedad renal avanzada (filtración glomerular <30 ml/min, por 1,73 m², correspondiente a una creatinina sérica de 2,5 - 3,0 mg/dl). Se sugiere que la combinación de un IECA con un antagonista de angiotensina II es francamente efectiva en disminuir la presión arterial y la proteinuria en enfermedad renal avanzada.^{1,29}

En pacientes con diabetes tipo 1 más nefropatía con creatinina <2,5 mg/dl, los IECA reducen la progresión de la enfermedad renal. El riesgo de muerte, diálisis y trasplante es reducido en un 50% y el de duplicar la creatinina en un 48%. En pacientes con diabetes tipo 2 y nefropatía, los estudios soportan el uso de los bloqueadores de angiotensina II para la preservación de la función renal.²⁹ Muchos con enfermedad renal requerirán de un diurético como parte del régimen de tratamiento. Si la filtración glomerular está por debajo de 30 ml/min, los diuréticos tiazídicos usualmente no son efectivos y se prefieren los diuréticos de asa.

Hipertrofia ventricular izquierda (HVI)

La prevalencia de HVI hallada en Estados Unidos por electrocardiograma (ECG) es de 2,9% en hombres y de 1,5%

en mujeres, y por ecocardiografía, entre 15 y 20%. El riesgo de eventos cardiovasculares en seguimiento de pacientes a 10 años es de 30% para HVI, 15% para el remodelamiento concéntrico y 9% sin HVI.¹⁰ En el paciente hipertenso la HVI está asociada con el doble de riesgo de infarto del miocardio y muerte.³⁰ La HVI es un potente factor de riesgo para morbilidad cardiovascular, independientemente de la tensión arterial. La obesidad aumenta dos veces el riesgo de desarrollar HVI.⁷

La HVI, que es un mecanismo protector inicial en respuesta al aumento del estrés de pared para mantener un gasto cardíaco adecuado, posteriormente lleva a disfunción diastólica y más tardíamente a falla sistólica.

Según el Estudio de Framingham la masa ventricular izquierda permite predecir, en adultos mayores de 40 años, la mortalidad, cardíaca y total, y los eventos coronarios. El aumento de la masa ventricular en la HTA, como mecanismo de adaptación ante la poscarga elevada, está generado no sólo por ese fenómeno hemodinámico sino también por otros mecanismos no hemodinámicos que contribuyen a este cambio estructural de intento compensatorio que se convierte, en cierto momento, en riesgo mayor cardiovascular.³¹

Una de las diferencias entre la hipertrofia fisiológica de los atletas, que no implica disfunción diastólica, y la hipertrofia de la hipertensión, es la alteración en los colágenos, con mayor rigi-

dez, fibrosis y la consiguiente disfunción diastólica en esta última. La aldosterona parece ser el factor determinante de estos cambios por su acción sobre los fibroblastos y la generación de mayor tejido intersticial, perivascular y de reparación (fibrosis) que acompaña los cambios de las células contráctiles.

La HVI siempre va acompañada por hipertensión simpática, reserva coronaria disminuida y predisposición a la aparición de arritmias ventriculares e incluso a la muerte súbita.

La regresión de la HVI ocurre con un manejo agresivo de la presión arterial que incluye disminución de peso, restricción de sodio, y tratamiento con una amplia variedad de antihipertensivos excepto vasodilatadores directos, hidralazina y minoxidil.^{1, 8, 24, 31} Evidencia reciente sugiere que los IECA y los bloqueadores de receptores de angiotensina II pueden ser más efectivos que otros agentes en la regresión de la HVI.³²

Arritmias

La hipertensión arterial produce crecimiento y deterioro de la aurícula izquierda e HVI que favorecen la aparición de fibrilación auricular (FA), con riesgo importante de eventos cardioembólicos y disfunción ventricular sistólica y diastólica. Cerca del 50% de los pacientes con FA tienen HTA.²⁴

Las contracciones ventriculares prematuras, las arritmias ventriculares y el riesgo de muerte súbita se observan

más frecuentemente en pacientes con HVI. Se ha demostrado que por cada milímetro de aumento del espesor de la pared del VI hay un incremento de 2 a 3 veces en la frecuencia y complejidad de las extrasístoles ventriculares. Posible etiología, enfermedad coronaria concomitante y fibrosis miocárdica.^{31, 33}

Según el Estudio de Framingham, la regresión de la HVI, determinada por ECG, se asoció con una reducción de la muerte súbita, el infarto agudo de miocardio y la insuficiencia cardíaca.³¹

Tratamiento indicado: anticoagulación oral en FA y control de la HTA e HVI.

Enfermedad vascular periférica

La HTA es factor de riesgo para el desarrollo de arterioesclerosis de arterias carótidas, arterioesclerosis obliterante, claudicación intermitente, disección de aorta y aneurismas de aorta y grandes vasos.⁷ La mayoría de pacientes con disección aórtica tienen HTA.

Entre 2% y 5% de los pacientes hipertensos tienen claudicación intermitente y esta prevalencia se incrementa con la edad. Igualmente, 35% a 55% de los pacientes con enfermedad vascular periférica en el momento de su presentación, tienen HTA. Los pacientes que sufren de HTA o enfermedad vascular periférica tienen alto riesgo de infarto del miocardio y ECV, y en presencia de los dos, el riesgo se incrementa en forma importante.³⁴⁻³⁷

La HTA incrementa el riesgo de enfermedad vascular periférica en pacientes fumadores y diabéticos.

Tratamiento indicado: antiagregantes, previo control de la presión arterial, tratamiento quirúrgico o percutáneo según el tipo de patología. Hay alguna evidencia de que los IECA incrementan el flujo sanguíneo y mejoran la tolerancia al ejercicio.³⁸ Si estamos en presencia de un paciente con infarto agudo del miocardio y enfermedad vascular periférica, el uso de los betabloqueadores es imperativo; si se tienen dudas se deben preferir aquellos con actividad simpaticomimética intrínseca.

Retinopatía

La HTA causa arterioesclerosis hialina. Hay salida de los componentes del plasma y aumento de la producción de matriz extracelular por células del músculo liso, causando engrosamiento hialino y estrechamiento de la luz de las paredes de los vasos. Se producen cambios mecánicos en la retina, coroides y nervio óptico, que se correlacionan con el nivel de HTA, además de liberación de mediadores.³⁹

La HTA acelera la progresión de la retinopatía diabética e incrementa el riesgo de oclusión de las arterias y venas retinianas. De los individuos afectados, el 30% tendrán daño cardiovascular temprano con incremento en la mortalidad y morbilidad.³⁹

El grado y la duración de la HTA son los determinantes primarios de la retino-

patía hipertensiva. La dislipidemia ha sido implicada como un factor adicional en la formación de retinopatía.

La enfermedad vascular relacionada con HTA causa pérdida de la visión por una variedad de mecanismos.⁴⁰ La hipertensión crónica causa arterioesclerosis de los vasos retinianos. Estos cambios en el sitio de los cruces arteriovenosos pueden llevar a oclusión de ramas de la vena retiniana. Puede también ocurrir oclusión de la vena central de la retina. La neuropatía isquémica óptica puede ser una complicación de la HTA crónica severa o HTA aguda severa. Elevaciones severas agudas pueden también causar hemorragias retinianas, exudados y papiledema. La HTA acelera la aterosclerosis. Émbolos ateroscleróticos pueden ocluir la arteria retiniana central o sus ramas, con pérdida súbita e irreversible de la visión. La reducción del flujo sanguíneo en la arteria carótida por arterioesclerosis severa puede causar retinopatía por estasis. La enfermedad oclusiva de los vasos retinianos puede llevar a edema macular quístico, formación de membranas epirretinianas y de vasos colaterales.

FALLAS EN EL CONTROL DEL PACIENTE HIPERTENSO

- No diagnosticar una causa corregible de HTA.
- Diagnóstico y tratamiento inadecuados de la HTA.
- Diagnosticar pseudohipertensiones en pacientes de edad con arterias rígidas y calcificadas, como hipertensiones.
- Uso de monodosis. Hay solamente posibilidad de 5% de que un único agente antihipertensivo reduzca la presión arterial diastólica en 9 mm Hg a largo plazo. La monoterapia puede normalizar la presión arterial en solamente el 40-50% de los pacientes hipertensos al cabo de seis meses de tratamiento.
- Incumplimiento del tratamiento ordenado.
- Falla en el reconocimiento y tratamiento agresivo de la HVI.
- No proporcionar tratamiento adecuado para la disfunción ventricular izquierda diastólica y sistólica.
- No identificar la HTA como causa de falla cardíaca.
- No identificar y tratar otros factores de riesgo como diabetes, dislipidemia, obesidad, tabaquismo, alcoholismo, apnea del sueño obstructiva y enfermedad coronaria, etc.
- Falla en modificaciones del estilo de vida.
- No tener en cuenta interacciones con otros medicamentos.
- Uso de preparaciones de corta acción.
- Equipos de medición inadecuados.
- No tener en cuenta los costos del tratamiento.
- No integrar en el manejo la educación, el cuidado del paciente y la investigación.
- Falta de confianza y empatía entre médico y paciente.

CONCLUSIONES

- La HTA es un factor de riesgo muy importante en el desarrollo de enfermedades cardiovasculares; debe ser detectada y tratada en forma temprana.
- En personas mayores de 50 años la HTA sistólica por encima de 140 mm Hg es un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular más importante que la presión diastólica; es común y más difícil de controlar.
- El objetivo principal del tratamiento del paciente con HTA es alcanzar la máxima reducción en el tiempo del riesgo total de morbilidad y mortalidad cardiovascular, lo cual requiere, además de la disminución de las cifras tensionales a los valores establecidos, la corrección de todos los factores de riesgo asociados, con la consecuente protección de los órganos blanco.
- Todo paciente con HTA debe alcanzar cifras $< 140/90$ mm Hg y $< 130/80$ si es diabético o tiene enfermedad renal crónica y de esta manera se disminuyen las complicaciones cardiovasculares.
- El riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes hipertensos depende de factores de riesgo asociados y del daño de órganos blanco como consecuencia de la HTA.
- En pacientes con presión arterial diastólica ≥ 90 mm Hg o presión arterial sistólica ≥ 160 mm Hg, la intervención farmacológica reduce los riesgos de:
 - ECV en 35% a 40%
 - Infarto del miocardio en 20% a 25%
 - IC en 50%
- En pacientes hipertensos con enfermedad renal crónica, la intervención farmacológica reduce el riesgo de progresión a diálisis, trasplante y muerte.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension* 2003; 42:1206-1252.
2. Leonetti G, Zanchetti A. Results of antihypertensive treatment trials elderly. *Am J Geriatr Cardiol* 2002; 11:42-47.
3. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275:1571.
4. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland: World Health Organization 2002. Disponible en: <http://www.who.int/whr/2002>.
5. Padwal R, Straus SE, Mcalister FA. Cardiovascular risk factors and their effects on the decision to treat hypertension: evidence based review. *British Medical Journal* 2001; 322:977-80.
6. Egan MB, Lackland TD, Basile NJ. American Society of Hypertension Regional Chapters: Leveraging the impact of the clinical hypertension specialist in the local community. *Am J Hypertens* 2002; 15:372-379.
7. Macías I, Cordiés L, Landrove O, et al. Programa Nacional de prevención, diagnóstico, eva-

- luación y control de la hipertensión arterial. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1999; 15:46-87.
8. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:10011-1053.
9. Velásquez MO, Peralta RO, Esqueda LA, et al. Hipertensión arterial en México: Resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2002; 72:71-84.
10. Ministerio de Salud, Centro Nacional de Consultoría. II Estudio Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas. ENFREC II; Colombia. 1999.
11. Jaramillo N, Torres Y, Llamas A, et al. Prevalencia de factores cardiovasculares tradicionales- Población del área de influencia de la Clínica Las Américas. *Rev Col Cardiol* 2003 Abstract: 172.
12. NCEP. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486.
13. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355:865.
14. Di Bari M, Pahor M, Franse LV, et al. Dementia and disability outcomes in large hypertension trials: lessons learned from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP) trial. *Am J Epidemiol* 2001; 153:72.
15. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, et al: Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351:1755.
16. VALUE trial: long-term blood pressure trends in 13,449 patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Am J Hypertens* 2003; 16:544-548.
17. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, et al out comes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipino: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022-2031.
18. Morfis L, Schwartz RS, Poulos R, et al. Blood pressure changes in acute cerebral infarction and haemorrhage. *Stroke* 1997; 28:1401.
19. Weinsaft JW, O'Rourke MF, Nichols WW, Sharma AM, Pischon T, Engeli S, et. al. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril on cardiovascular events in high-risk patients. *N Engl J Med* 2000; 342:145-153.
20. PROGRESS Collaborative Study Group. Randomized trial of perindopril based blood pressure-lowering regimen among 6.108 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack. *Lancet* 2001; 358:1033-1041.
21. Bath P, Chalmers J, Powers W, et al. International Society of Hypertension (ISH): statement on the management of blood pressure in acute stroke. International Society of Hypertension Writing Group. *J Hypertens* 2003; 21:665.
22. Adams HP, Adams RJ, Brott T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 2003; 4:1056.
23. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen S, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension study a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
24. Riaz K, Forker A D, Ahmed A, Deshmukh H. Hypertensive heart disease *Medicine J* 2002; 3:2-11.
25. Messerli FH, Conti CR, Hewkin AC, et al. Low blood pressure is associated with increased mortality and cardiovascular morbidity (J-shaped curve) in treated hypertensive patients with coronary artery disease. Program and abstracts from the American College of Cardiology. 53rd annual scientific session; *J Am Coll Cardiol* March 7-10, 2004; New Orleans, Louisiana. Late Breaking Clinical Trials II.
26. Vasan RS, Levy D. The role of hypertension in the pathogenesis of heart failure: a clinical

- mechanistic overview. *Arch Intern Med* 156:1789, 1996.
27. Levy D, Larson MG, Vasan RS, et al. The progression from hypertension to heart failure. *JAMA* 1996; 275:1557.
 28. Sica DA, Douglas JG. The African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK): new findings. *J Clin Hypertens* 2001; 3:244-251.
 29. Flack JM, Peters R, Shafi T, Alrefai H, Nasser SA, Crook E. Prevention of hypertension and its complications: Theoretical basis and guidelines for treatment. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:S92-S98.
 30. Vakili BA, Okin PM, Devereaux RB: Prognostic implications of left ventricular hypertrophy. *Am Heart J* 2001; 141:334.
 31. Bendersky M, Piskorz DM, Boccardo D. Cardiopatía hipertensiva. *Rev Fed Arg Cardiol* 2002; 31:321-334.
 32. Van Zwieten PA. The influence of antihypertensive drug treatment on the prevention and regression of left ventricular hypertrophy. *Cardiovasc Res* 2000; 45:82.
 33. Basile JN. Analysis of recent papers in hypertension. *J Clin Hypertens* 2002; 4(1):47-50.
 34. Novo S, Avellone G, di Garbo V, Abrignani MG, Liquori M, Panno AV, et al. Prevalence of risk factors in patients with peripheral arterial disease. A clinical and epidemiological evaluation. *International Angiology* 1992; 11(3):218-29.
 35. Binaghi F, Fronteddu PF, Cannas F, Caredda E, Uras A, Garau P, et al. Prevalence of peripheral arterial occlusive disease and associated risk factors in a sample of southern sardinian population. *International Angiology* 1994; 13(3):233-45.
 36. Violi F, Criqui M, Longoni A, Castiglioni C. Relation between risk factors and cardiovascular complications in patients with peripheral vascular disease. Results from the ADEP study. *Atherosclerosis* 1996; 120(1-2):25-35.
 37. Makin A, Silverman SH, Lip GY. Peripheral vascular disease and Virchow's triad for thrombogenesis. *QJM* 2002; 95(4):199-210.
 38. Breckenridge A, Roberts D, Walley T. Different vasodilating mechanisms-different peripheral effects? *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 1992; 19 Suppl 1:S23-6.
 39. Lee P. Hipertensión. *Medicine J* 2002; 3:2-9.
 40. Lock LC: Ocular manifestations of hypertension. *Optometry Clin* 1992; 2:47.

3

Diabetes mellitus como factor de riesgo cardiovascular

Carlos Francisco Jaramillo Muñoz

La diabetes mellitus constituye una entidad multisistémica que abarca una constelación de procesos fisiopatológicos y bioquímicos que afectan el organismo de manera adversa, modificando muchas de las condiciones en el microentorno del cuerpo humano; genera un impacto directo de gran magnitud en el sistema cardiovascular, que abarca cambios a nivel endotelial y enzimático, así como modificaciones estructurales con disfunción miocárdica, cardiomiopatía diabética y alteraciones a nivel neurohormonal.

Desafortunadamente se ha reportado un aumento en su incidencia y prevalencia de manera constante desde 1980 a nivel mundial, cuya posible causa se ve influenciada por diversos factores.

(Figura 1). El primero de ellos es el aumento de la industrialización y la urbanización en los países en desarrollo; el segundo, el incremento de la expectativa de vida en los países en vía de desarrollo y desarrollados; en tercer lugar, encontramos la mayor influencia del estilo de vida occidental, con dietas ricas en alimentos procesados y disminución de la actividad física que a la vez lleva a un aumento en las tasas de obesidad y sedentarismo; finalmente, los mayores esfuerzos por parte del personal médico para la detección temprana del diagnóstico y tamización de la diabetes mellitus, con la subsecuente disminución en el número de individuos con diabetes no diagnosticada, contribuye al aumento estadístico de esta patología.¹

Médico internista. Cardiólogo y hemodinamista

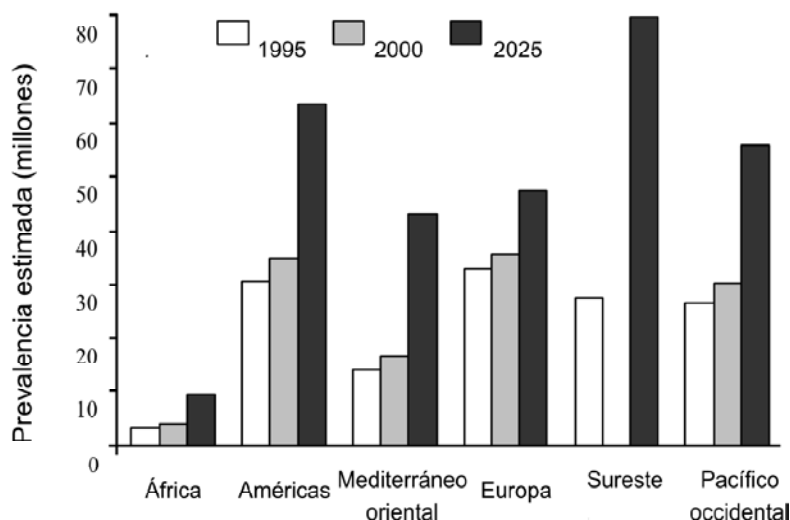


Figura 1. Tasa mundial de diabetes mellitus, una epidemia creciente.

La diabetes mellitus afecta actualmente al 4,2% de la población adulta y se calcula que en el 2025 afectará al 5,4% de la población, porcentaje que se verá acentuado en los países en vía de desarrollo. Así, para el año 2025 existirán unos 300 millones de diabéticos en el mundo, población que muy probablemente tendrá una distribución muy heterogénea a nivel mundial debido a la mayor susceptibilidad a desarrollar diabetes en ciertos grupos étnicos como la raza negra, los hispanos y los surasiáticos, los cuales, igualmente, tienen una propensión mayor a desarrollar insuficiencia renal secundaria a diabetes.

Tanto la diabetes mellitus tipo 1 como la tipo 2 actúan como factores de riesgo para el desarrollo de aterosclerosis; ésta se puede manifestar como enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular periférica^{2,4} lo que se traduce en el hecho de que del 65 al 80% de las muertes en diabéticos sean de origen cardiovascular, comparadas con un 30% en los pacientes no diabéticos.⁵ Adicionalmente, cuando los diabéticos desarrollan un evento clínico, éste cursa con un peor pronóstico que en los no diabéticos⁶ (Figura 2). En cuanto a las hospitalizaciones debidas a complicaciones cardiovasculares en diabéticos, más del 75% son secundarias a aterosclerosis.

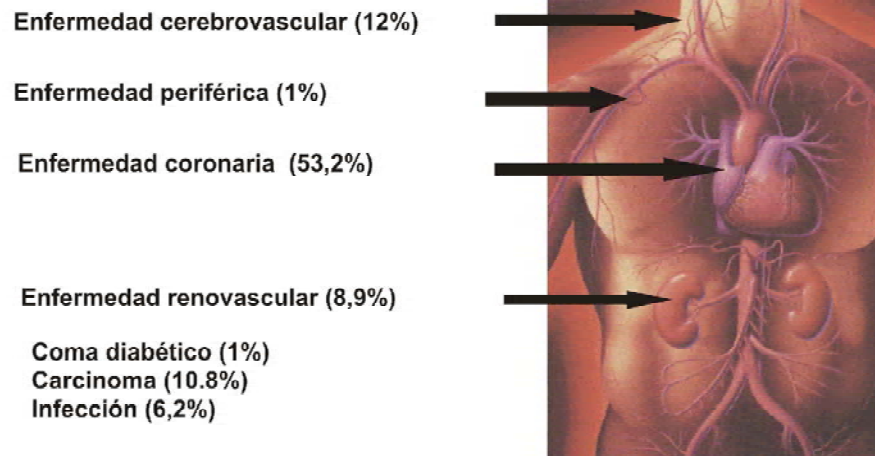


Figura 2. Los eventos cardiovasculares son la primera causa de muerte en pacientes con diabetes de cualquier tipo.

FISIOPATOLOGÍA

El estudio de los factores que pueden contribuir inequívocamente al desarrollo acelerado de la arteriosclerosis se ha trabajado vigorosamente en los últimos años (figura 3). Los conceptos detrás de los mecanismos fisiopatológicos de la arteriosclerosis y los mecanismos que la aceleran y conducen a eventos clínicos agudos, han cambiado drásticamente en las últimas dos décadas.

La arteriosclerosis no se considera ahora un proceso degenerativo que invariablemente progresa con la edad, sino un proceso inflamatorio crónico que puede convertirse en un evento cardiovascular agudo por la ruptura o la erosión de una placa.

Está bien establecido que la lesión aterosclerótica más temprana es la estría

grasa, la cual aunque no es clínicamente significativa por sí misma, juega un papel fundamental en los eventos que conducen a la progresión y ruptura.

La formación de estrías grasas es inducida por el transporte de lipoproteínas a través del endotelio y su retención en la pared del vaso. Schwenke y colaboradores⁷ han demostrado que para cualquier concentración determinada de lipoproteínas plasmáticas, el grado de retención de lipoproteínas en la pared arterial es más importante que la tasa de transporte de la misma lipoproteína en la pared de la arteria. Usando técnicas ultraestructurales, Frank y colaboradores⁸ demostraron que las lipoproteínas de baja densidad (LDL) pueden ser rápidamente transportadas a través del endotelio intacto y quedar atrapadas en la matriz extracelular del espacio subendotelial.⁹ Una vez el LDL es transporta-

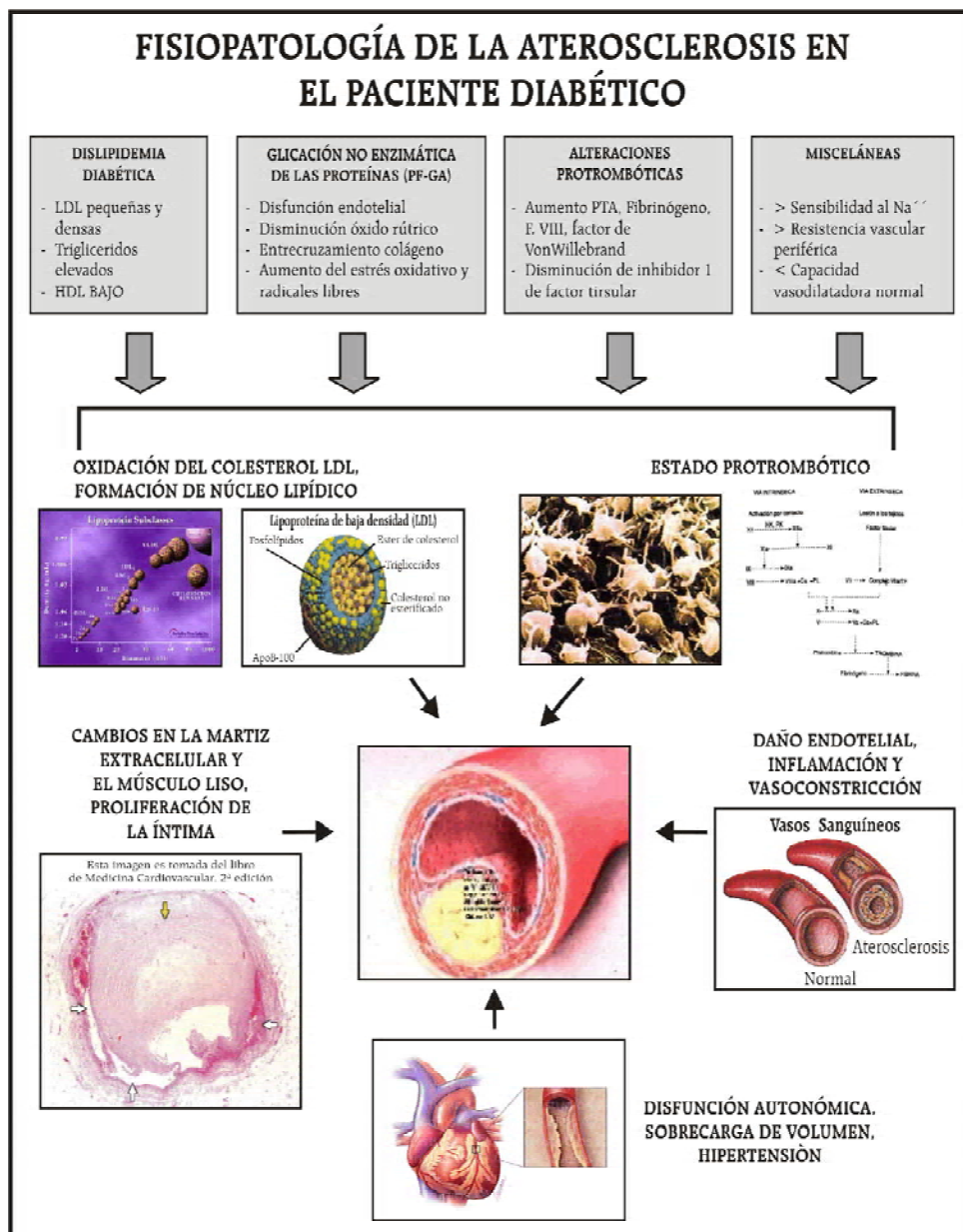


Figura 3. Esquema de las diferentes hipótesis acerca del estado aterogénico generado por la diabetes mellitus.

do a través de la pared de la arteria y se une a la matriz extracelular, se inicia la oxidación lipídica ya que las condiciones microambientales se han establecido donde se excluyen los antioxidantes solubles en el plasma.¹⁰

Con la oxidación del LDL, las células endoteliales son estimuladas para liberar potentes quimiotácticos tales como: proteína quimiotáctica del monocito-1,¹⁰ factor estimulante de colonias del monocito¹¹ y GRO;¹² los cuales promueven el reclutamiento de monocitos en el espacio subendotelial. El reclutamiento de estas células, por su enorme capacidad oxidativa, conduce a una mayor oxidación del LDL. El LDL altamente oxidado es citotóxico para las células endoteliales y las células musculares lisas y no es reconocido por el receptor de LDL, siendo capturado por los receptores barredores de macrófago, lo que conduce a la acumulación masiva de colesterol en los macrófagos y su transformación en células espumosas que son la marca del proceso aterosclerótico.^{13, 14}

Además de promover la transformación de macrófagos en moléculas celulares espumosas, el LDL oxidado es un potente inductor de moléculas inflamatorias y estimula el sistema inmune. La estimulación del sistema inmune conduce a la formación de anticuerpos y, como consecuencia, a la formación de complejos inmunes que pueden jugar un papel crucial en la activación del macrófago y de ahí la ruptura de la placa ateromatosa.

Disfunción endotelial

El endotelio controla la adhesión de leucocitos, la reactividad plaquetaria, la permeabilidad capilar, la regulación de las células musculares lisas y la coagulación de la sangre.

Se ha demostrado una disponibilidad disminuida de óxido nítrico (NO) lo cual conduce a un deterioro de la vasodilatación y de las funciones anteriormente mencionadas; como consecuencia los eventos trombóticos se favorecen.¹⁵

Insulina

La producción de óxido nítrico, disminuida en los estados de resistencia a la insulina, conducirá a una disfunción endotelial y arteriosclerosis. Los estados de resistencia a la insulina como obesidad, hipertensión y diabetes mellitus tipo 2 exhiben una respuesta aplanada a la vasodilatación mediada por insulina independiente de los altos niveles exógenos de insulina.

Prostaglandinas

La síntesis de Pgl2 se encuentra disminuida en la vasculatura de los diabéticos.¹⁶ Parece existir una disminución del factor estimulante de prostaciclina (PSF),¹⁷ el cual es modulado por los niveles de glicemia.

Tromboxano

La activación plaquetaria, aumentada en los diabéticos, contribuye a un aumento de sus niveles y de los de PgH2 (su precursor).^{18, 19}

Endotelina 1

Estudios iniciales sugirieron que la concentración de endotelina 1 en el plasma de pacientes con diabetes tipo 1 y 2 está elevada (3,5 veces aproximadamente) comparada con no diabéticos,²⁰ sin embargo, no se ha demostrado una clara relación con nefropatía o retinopatía.

Factor de von Willebrand

El factor de von Willebrand es un factor de riesgo para muerte relacionada con enfermedad macrovascular.²¹

Moléculas de adhesión celular

Las células endoteliales elaboran moléculas de adhesión específicas de los leucocitos en forma normal y en respuesta a citoquinas y otros mediadores. Los monocitos circulantes expresan receptores para estas moléculas de adhesión celular. Niveles circulantes elevados de moléculas de adhesión se han demostrado en pacientes que sufren de variadas dolencias como enfermedades inflamatorias, enfermedades autoinmunes y sepsis.²²

Niveles aumentados de moléculas de adhesión celular endotelial -1 (ELAM-1) y VCAM-1, se encontraron en diabéticos tipo 2, lo que sugiere que la VCAM-1 puede ser un marcador de las lesiones ateroscleróticas en pacientes con diabetes tipo 2 con aterosclerosis sintomática y asintomática. Las moléculas de adhesión circulantes pueden ser influenciadas por los niveles de control glicémico.²³⁻²⁶

La expresión aumentada de moléculas de adhesión puede inducirse in vitro usando células endoteliales cultivadas por exposición a lipoproteínas, modificadas (oxidadas, glicosiladas y productos de glicación avanzada) o citoquinas. Algunas lipoproteínas como la LDL-AGE, al ocupar los receptores de los macrófagos, inducen la liberación de factores de necrosis tumoral (TNF), interleuquina-1 (IL-1), factor derivado de las plaquetas (PDGF) y factor de crecimiento de inmunoglobulina; estos mediadores promueven la expresión de moléculas de adhesión.

Mecanismo de la formación de células espumosas

El mecanismo más conocido es la captación de lipoproteínas de composición anormal por macrófagos (LDL modificado por macrófagos),^{13,14} otro mecanismo es la captación de complejos inmunes de LDL oxidados por el receptor FcR.²⁷

En pacientes diabéticos pobremente controlados, LDL, IDL y VLDL están aumentados.^{28, 29} El aumento de los niveles de VLDL se ha atribuido a un aumento de la producción o disminución de la depuración del mismo.³⁰

Los niveles de HDL en diabéticos varían con el tipo de diabetes y, en algunos grupos, con el control glicémico. En pacientes con diabetes tipo 2, los niveles de HDL son usualmente bajos y no necesariamente aumentan con el control metabólico.^{29, 31, 32} Se piensa que los niveles bajos de HDL son causados por una tasa aumentada de depuración de la lipasa

de triglicéridos hepática.³³ En diabéticos tipo 1, los niveles de HDL son bajos si hay pobre control glicémico y se normalizan con el adecuado control.^{29, 34, 35}

Además de las anomalías cuantitativas, parecen ser importantes los cambios cualitativos. Se ha encontrado una disminución de la relación ApoC/ApoE;^{36, 37} lo cual puede aumentar la depuración hepática de remanentes, pero también favorece la captación de remanentes por macrófagos y acumulación de ésteres de colesterol.

El LDL enriquecido en triglicéridos, aislado de pacientes diabéticos y no diabéticos con hipertrigliceridemia, es reconocido difícilmente por los fibroblastos.³⁸ La presencia de LDL "dispersa" o sea, partículas de LDL que son anormalmente grandes o pequeñas, ha sido descrita en diabetes;³⁹ así, se han encontrado niveles elevados de LDL pequeñas y densas en diabéticos cuando tienen poco control glicémico.^{39,40} Esto también explica por qué los niveles de ApoB en diabéticos, a menudo son más altos que lo esperado para un nivel dado de LDL. El transporte en reversa del colesterol se ve afectado por la transferencia de colesterol libre desde VLDL y LDL al HDL, inducido por enriquecimiento de colesterol libre (y fosfolípidos) tanto del VLDL como del LDL presente en plasma diabético; también se ha documentado en el contenido de triglicéridos del HDL en diabéticos tipo 2.

Los niveles de Apo-lipoproteínas A-1 están aumentados en pacientes diabé-

ticos y por lo tanto la relación colesterol/apoproteínas A-1 en el HDL está reducida⁴¹ disminuyendo el potencial antiaterogénico.

Glicosilación de lipoproteínas, oxidación y glicoxidación

En diabéticos, una glicosilación no enzimática aumentada afecta cualquier proteína expuesta a niveles aumentados de glucosa. La glucosa está covalentemente unida, principalmente a residuos de lisina en las moléculas proteicas, formando fructosilisina. Subsecuentemente ocurren reacciones, principalmente en proteínas con vida larga, que conducen al desarrollo de productos finales no reactivos, muchos de los cuales están entrecruzados.⁴²

La descripción más común para estos productos finales es "productos de glicosilación avanzada terminales" (AGE). Sólo unos pocos son estructuras bien reconocidas como carboximetilisina⁴³ y pentosidina.⁴⁴ Otros han sido identificados en sistemas de modelo por técnicas inmunológicas in vivo, tales como pirralina⁴⁵ y entrecruzamientos.⁴⁶ La formación de estos productos finales y el aumento acompañante en la fluorescencia de proteínas son mediados por radicales libres.⁴⁷

Puesto que la glicosilación, así como la oxidación, están involucradas, los productos son así llamados glicoxidación. Recientemente se ha reconocido que algunos de los productos fina-

les de glicosilación avanzada son derivados de la oxidación de lípidos.⁴⁸ Oxidación de las cadenas laterales de los ácidos grasos (un saturador produce fragmentos reactivos que contienen carbonil (glioxal, 4-HNE,MDA), los cuales a su vez pueden reaccionar con grupos amino, principalmente residuos lisino.⁴⁹ Así, el éster oxidativo puede dañar carbohidratos, lípidos o residuos glicosilados ya presentes en proteínas, conduciendo a la formación de intermediarios que contienen carbonyl, los cuales pueden no sólo modificar las proteínas sino los fosfolípidos⁵⁰ y nucleótidos.⁵¹

Se ha postulado que la glicación, la oxidación, la glicosilación aumentada de lipoproteínas pueden subyacer en el desarrollo de enfermedad macrovascular en diabetes. Ésta es una hipótesis bastante atractiva ya que explicaría la variación individual en el desarrollo de complicaciones en diabetes. Independientemente de la similaridad en el control glicémico y en los factores de riesgo cardiovascular, el desarrollo de complicaciones dependería de diferencias en el estrés oxidativo y variaciones en las defensas antioxidantes tanto como de diferencias en la respuesta inmune a las lipoproteínas modificadas. Schleider y colaboradores⁵² fueron los primeros en demostrar que las lipoproteínas humanas (LDL y HDL) sufren una glicosilación aumentada cuando están expuestas a concentraciones elevadas de glucosa. Se ha de-

mostrado que la extensión de glicosilación de LDL se correlaciona bien con otros indicadores de control glicémico de corto y medio plazo (glicemias, glicosilación de proteínas en plasma y hemoglobina glicosilada A1c) y la glicosilación de LDL está presente aún en diabéticos normolipidémicos con control glicémico satisfactorio.⁵³ Un control estricto de la glicemia en diabetes tipo 1 puede disminuir los niveles de LDL de 5 a 27%⁵⁴⁻⁵⁶ secundaria a una depuración aumentada de LDL y, como se mencionó anteriormente, la glucosa se une covalentemente a los residuos de lisina de la Apo B. Es interesante anotar que, a diferencia de los fibroblastos, los macrófagos derivados de los monocitos humanos reconocen el LDL glicosilado in vitro en una mayor proporción (4 veces) que el LDL nativo. La captación, sin embargo, no fue mediada por el receptor LDL sino por vía de un receptor de alta capacidad-baja afinidad.

El LDL glicosilado fue capturado y degradado pobremente por los fibroblastos en comparación con el LDL no glicosilado. En macrófagos humanos, la captación del LDL glicosilado fue dos veces mayor que la del no glicosilado. La captación, sin embargo, no fue mediada a través del receptor de LDL, sino por el receptor de alta capacidad-baja afinidad. El LDL glicosilado también afecta la agregación plaquetaria a través de la estimulación del tromboxano.

Oxidación y glico-oxidación

Para la oxidación de lipoproteínas se han propuesto varios mecanismos; uno de ellos incluye la autooxidación de monosacáridos simples^{57, 58} como la glucosa, y de la fructosa-lisina.⁵⁸⁻⁶⁰ La autooxidación de estos compuestos genera radicales superóxido y ocurre la peroxidación lipídica. Otro mecanismo posible para aumento de la oxidación de LDL en diabetes es la depuración disminuida del LDL glicosilado, la cual conduce a un aumento en el tiempo de circulación de la lipoproteína y facilita su exposición al stress oxidativo. En la pared de los vasos lesionados, el atrapamiento de LDL debido a un entrecruzamiento covalente de LDL a proteínas estructurales glicosiladas, puede ser otro mecanismo en diabetes.

El aumento de la susceptibilidad a oxidación se ha asociado a una disminución en el potencial de atrapamiento de radicales peroxi-total en el plasma (TRAP) que está disminuido significativamente en diabéticos. La disminución en el TRAP fue secundaria a una disminución de ácido úrico y vitamina A.

Anticuerpos contra complejos inmunes que contienen lipoproteínas modificadas

La modificación de proteínas, tales como oxidación y glicooxidación, puede alterar la estructura en forma suficiente para transformarlas en inmunogénicas. La presencia de anticuerpos al LDL oxidado se ha descrito en el suero de varios grupos de pacientes y controles. Ellos se encuen-

tran naturalmente en los humanos y se detectan en una proporción más alta en pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada, la mayoría en aquellos con reacción inflamatoria en la placa.⁶¹

Estudios recientes han demostrado niveles significativamente más altos de anti-LDL oxidada en pacientes con aterosclerosis carotídea que en controles normales, con niveles más altos en pacientes con hipertensión e hiperlipidemia.⁶² Estos anticuerpos son de afinidad moderada y en algunos casos reaccionan cruzadamente con LDL nativa. Estudios in vitro han demostrado que complejos inmunes LDL/anti-LDL, preparados in vitro, son potentes inductores de células espumosas.^{27, 63}

La transformación de macrófagos derivados de monocitos humanos en células espumosas puede ser inducida ya sea por complejos inmunes de LDL insoluble presentados a los macrófagos como agregados grandes, o a través de complejos inmunes solubles absorbidos en glóbulos rojos a través de receptores C3b (sin daño del mismo).

Activación del macrófago

Productos finales de glicosilación avanzada e interacción con los receptores en el macrófago inducen la liberación de citoquinas FNT e IT-1,⁶⁴ las cuales pueden inducir crecimiento, remodelación y aceleración del proceso aterosclerótico. Se ha identificado un receptor en el macrófago para productos finales de glicosilación avanzada por Vlassara y colaboradores.⁶⁵

La liberación de citoquinas por los macrófagos también puede ser inducida por exposición de células a complejos inmunes que contienen LDL modificado, generando una regulación positiva de receptores LDL y de baja afinidad que conduce a la liberación de IL-1 y TNF alfa, así como de radicales libres.^{66, 67} La liberación de citoquinas se considera un punto clave en la patogénesis de la aterosclerosis.

Además de IL-1 y TNF alfa, los macrófagos activados pueden secretar productos como interferón alfa (INF alfa), factores de crecimiento similar al factor de crecimiento del fibroblasto y PDGF-BB,^{68, 69} factor de crecimiento transformador (TGF),⁷⁰ sustancias moduladoras como prostaglandina E2 (PGE2),⁷¹ proteasas,⁷² collagenasas⁷³ y radicales libres de oxígeno.⁷⁴

Expresión de metalo proteinasas

Estudios recientes han demostrado que la composición es más importante que el tamaño de la placa aterosclerótica en su capacidad de desencadenar ruptura y eventos cardiovasculares.

El grosor y el contenido de colágeno de la capa fibrosa, así como el tamaño del cor lipídico, son los elementos más importantes en la determinación de la vulnerabilidad. Las placas vulnerables que están predispuestas a la ruptura poseen una capa fibrosa delgada, debido a una marcada disminución en el contenido de colágeno ya que su corazón lipídico ocupa más de un 40% del área de la placa.

El colágeno es sintetizado por las células musculares lisas y luego es degradado por collagenasas. Se ha demostrado que la exposición de colágeno de las células musculares lisas es regulada por citoquinas y factores de crecimiento.⁷⁵ TGF beta y PDGF estimulan la síntesis de colágeno tipo-I y tipo-III, mientras que el IFN alfa disminuye marcadamente la biosíntesis de colágeno^{76, 77} e induce apoptosis de células musculares lisas.⁷⁸

La collagenasa intersticial o metaloproteinasa-1 (MMP-1) es una proteínasa importante especializada en la degradación y ruptura del colágeno, principalmente tipo-I.⁸¹ Otras metaloproteinasas, tales como MMP-2 y 9, catalizan y desdoblan los fragmentos de colágeno o activan MMP-3 y 10 y otros miembros de la familia de metaloproteinasas que degradan proteoglicanos y elastina.

El fibrinopéptido A es liberado de la cadena alfa del fibrinógeno por la acción de la trombina. Se forma en el primer paso de fibrinógeno a fibrina. Los niveles de FPA tienden a estar elevados en diabéticos especialmente cuando el control es pobre o existen problemas vasculares.^{79, 80} Se ha demostrado una relación entre FPA en plasma y orina e hiperglicemia.⁸¹

Se ha identificado recientemente otro marcador de la activación de la coagulación in vivo, el fragmento 1+2 de activación de la protrombina.⁸² El fragmento 1+2 es liberado de la protrombina durante su conversión a trombina a través del factor X activado. En diabéticos tipo I los niveles de F 1+2 son más bajos que en los sujetos controles.⁸³

Otro factor que contribuye a la activación del sistema de coagulación en diabéticos es una disminución en antitrombina III (AT III). AT III es el inhibidor más importante del sistema de coagulación, y su actividad puede ser modulada por la glucosa *in vitro* e *in vivo*. La hiperglicemia causa una disminución de la actividad de la AT III en sujetos no diabéticos y se normaliza al suspender la infusión.⁸⁴ Se ha encontrado una actividad disminuida de AT III en sujetos diabéticos tipo I y con la normoglicemia obtenida con la infusión de insulina retorna la normalidad.⁸⁵

Brownlee y colaboradores⁸⁶ han demostrado que la glicosilación aumentada de AT III disminuye la actividad inhibidora de la trombina y podría contribuir a la acumulación de fibrina en tejidos diabéticos.

Otro potente inhibidor de la coagulación que está alterado en la diabetes es la proteína C. La proteína C activada es una proteína plasmática dependiente de la vitamina K, que actúa a nivel de los factores V y VIII en la vía intrínseca. Varios investigadores han reportado niveles disminuidos de antígeno de proteínas C en diabéticos tipo I.^{85, 87}

Anormalidades en el sistema fibrinolítico

El sistema fibrinolítico controla la potencia del árbol vascular y es probablemente un regulador crítico de la trombosis.

La generación y la actividad de la plasmina, la enzima responsable de la degradación de depósitos de fibrina y trombos,

son reguladas principalmente por la producción de dos proteínas críticas en el endotelio vascular, el activador del plasminógeno tisular (tPA) y el principal inhibidor de tPA, PAI-1. TPA convierte el plasminógeno inactivo en plasmina en el sitio de formación de la fibrina.

Una actividad fibrinolítica disminuida se caracteriza por baja actividad de tPA y alta actividad y antígeno aumentado de PAI-1. Estudios en humanos han demostrado que la concentración de antígeno tPA (asociado con altos PAI-1 y baja actividad basal o estimulada de tPA) puede ser alta en sujetos con aterosclerosis pre-clínica y puede ser un marcador para el desarrollo de eventos coronarios y cardiovasculares.^{88, 89} Además, se ha encontrado que tPA tiene un valor predictivo más alto para mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria que colesterol, triglicéridos, fibrinógeno, presión arterial, diabetes o tabaquismo.⁹⁰ Como en sujetos no diabéticos, una fibrinólisis disminuida es un factor de riesgo independiente para infarto de miocardio en sujetos diabéticos.^{91, 92}

DIABETES MELLITUS TIPO 1

Los primeros casos de enfermedad coronaria suelen aparecer entre la tercera y la cuarta década de la vida. A los 55 años, un 35% han muerto por enfermedad coronaria.^{2, 6} El riesgo de nefropatía está parcialmente determinado por el control glicémico y altamente influenciado por la susceptibilidad genética.^{93, 94} Entre los diabéticos con nefropatía, aque-

llos con un evento cardiovascular tienen 6 veces más posibilidad de historia de enfermedad cardiovascular en su familia que aquellos sin un evento. Existe una asociación con polimorfismo de inserción/delección que potencialmente afecta los niveles de angiotensinas y quininas en el riñón con diabetes mellitus tipo 1 y puede ocasionar el desarrollo de enfermedad renal.⁹⁵

DIABETES MELLITUS TIPO 2

En general, la diabetes mellitus tipo 2 se asocia con mayor frecuencia a las complicaciones cardiovasculares; se ha encontrado que con su presencia se aumenta el riesgo relativo de enfermedad cardiovascular de 2 a 4 veces comparando con la población general.⁹⁶⁻⁹⁹ Este riesgo se encuentra particularmente aumentado en las mujeres, en las cuales se pierde el efecto protector premenopáusico.^{100, 101} Es importante recordar el papel que juega la resistencia a la insulina en la patogénesis de la diabetes tipo 2, la cual, a la vez, está relacionada con otros factores de riesgo cardiovascular habitualmente encontrados en la población diabética y en los que podemos incluir obesidad abdominal, dislipidemia, aumento de triglicéridos y colesterol VLDL, disminución del colesterol HDL, LDL pequeñas y densas e hipertensión arterial. Por otra parte, encontramos algunos factores de riesgo catalogados como "no tradicionales" de los cuales, (algunos ya mencionados anteriormente), tenemos hiperinsulinemia, perfil procoagulante, aumento de la agregación plaquetaria, aumento del

inhibidor del activador del plasminógeno, aumento del fibrinógeno, proteinuria, glicosilación de proteínas y oxidación de proteínas. Así entonces, tenemos que son factores de riesgo independientes conocidos para la enfermedad coronaria la hiperglicemia crónica (que causa hemoglobina glicosilada en rangos de anormalidad), especialmente en mujeres^{102, 103} y la presencia de microalbuminuria.^{104, 105}

Parece existir una prevalencia aumentada de enfermedad coronaria en pacientes con una tolerancia oral a la glucosa disminuida^{97, 99, 106} y en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 recién diagnosticada.^{107, 108} Sin embargo, aún no se ha demostrado una asociación entre la extensión y la severidad de las complicaciones macrovasculares con la severidad de la diabetes mellitus tipo 2, probablemente porque los datos acerca de la duración de la resistencia a la insulina en estos pacientes se desconoce.^{109, 110}

En diabéticos con insuficiencia renal crónica la mortalidad cardiovascular es mayor que en individuos no diabéticos; se ha encontrado que en el grupo de 35 a 40 años de edad, la sobrevivencia a 3 años es de 44% en hombres y 66% en mujeres, comparada con 75% y 87% respectivamente en los pacientes no diabéticos con insuficiencia renal crónica terminal.¹¹¹ De igual manera, el riesgo relativo de muerte por infarto agudo de miocardio en pacientes con diabetes mellitus es 8 veces mayor que en la población general,¹ siendo importante resaltar en este punto que las intervenciones dirigidas al control estricto de la

glicemia y de los demás factores de riesgo en los pacientes diabéticos, puede llevar a una reducción en la frecuencia de infartos agudos de miocardio fatales y no fatales de hasta un 16%, como lo demostró el UKPDS.¹¹²

Algunos estudios realizados en Estados Unidos y Canadá reportan que en los últimos 35 años se ha dado una disminución significativa en la mortalidad por enfermedad coronaria en la población general. Sin embargo, hasta hace poco no era claro si esto también ocurría en los diabéticos, lo que se comenzó a aclarar en el estudio realizado por Gu K y colaboradores, publicado en la revista JAMA. En este estudio se analizó la mortalidad cardiovascular en pacientes no diabéticos de ambos géneros, comparada con la de pacientes diabéticos hombres y mujeres. Los resultados mostraron una disminución apreciable de la mortalidad, de un 40% en hombres y de un 20% en mujeres no diabéticas, comparados con un 17% en hombres diabéticos (un tercio de la disminución de los hombres no diabéticos) y, lo que es más llamativo aún, con un aumento en la mortalidad en mujeres diabéticas.¹¹³

A la hora de establecer las causas de estos cambios en las tasas de mortalidad por enfermedad coronaria en pacientes con y sin diabetes se deben considerar múltiples factores que favorecen los indicadores negativos en la población diabética. Una de las explicaciones más plausibles es el fracaso en la consecución estricta de las metas de tratamiento. Es por esto que una de las grandes

recomendaciones que nos ha dado el último consenso del Programa Nacional de Educación en Colesterol, ATP III,¹¹⁴ es que los pacientes diabéticos deben ser considerados y tratados en forma similar que aquellos con enfermedad coronaria (figura 4). La explicación a esto emerge de diferentes aspectos:

En primer lugar, el riesgo de enfermedad vascular es similar en sujetos diabéticos sin enfermedad preexistente que en sujetos no diabéticos que han tenido enfermedad vascular o un infarto agudo de miocardio. Debemos recordar que los pacientes diabéticos son más propensos a presentar enfermedad coronaria silente por la misma neuropatía autonómica y que, por lo general, cuando el paciente diabético consulta por síntomas de isquemia, la enfermedad aterosclerótica se encuentra muy avanzada.¹¹⁵

En segundo lugar tenemos que con un control glicémico intensivo es poco probable que se elimine el exceso de riesgo de enfermedad cardiovascular, aunque sí lo disminuya. La explicación a este fenómeno yace probablemente en el hecho de que en pacientes con diabetes tipo 2 la aterogénesis acelerada comienza incluso mucho antes que el comienzo de la hiperglicemia, con lo que se concluye que previo al inicio de la diabetes mellitus tipo 2, ya se presenta un riesgo cardiovascular elevado.¹¹⁶ Sin embargo, lo anterior no desacredita los esfuerzos dirigidos a la consecución de las metas propuestas por la Asociación Americana de Diabetes y la Asociación Americana del Corazón,

en los pacientes diabéticos, y por lo contrario se debe insistir en el estricto control glicémico y de los demás factores de riesgo asociados.

Por último, encontramos que las intervenciones farmacológicas a nivel lipídico para reducir los niveles de lípidos sanguíneos son igualmente efectivas en ambos grupos, es decir en la población diabética y no diabética, hecho relevante a la hora de analizar el complejo perfil lipídico del diabético que posiblemente requiere intervenciones más agresivas para lograr el objetivo deseado.

En cuanto a las diferencias en género y mortalidad, ya mencionadas en párrafos anteriores, podemos nombrar también el estudio FINMONICA, en el

cual se analizaron los casos de mortalidad que ocurrieron luego de un primer infarto de miocardio, a partir del momento de inicio de los síntomas. En él se encontró que los hombres diabéticos tenían una mortalidad al año de un 45%, comparada con una del 35% en los no diabéticos.¹¹⁷ Si dividimos el tiempo relacionado con el evento coronario en 3 períodos, uno antes de ingresar al hospital, otro desde el ingreso hasta el día 28, y del día 28 al año, encontramos que en los hombres diabéticos, más de la mitad de las muertes ocurren antes del ingreso al hospital, siendo esto relevante si pensamos que cualquier persona que muera en su primer infarto antes de llegar al hospital, no puede beneficiarse de un programa de prevención secundaria. (Figura 5).

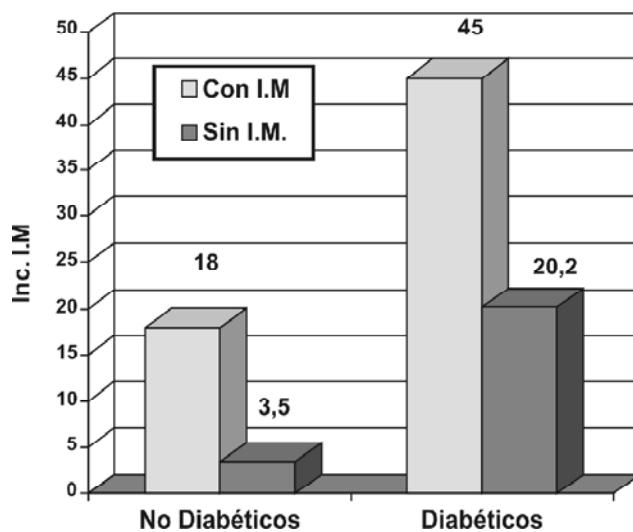


Figura 4. Incidencia de infarto fatal y no fatal en diabéticos y no diabéticos con y sin IM previo.

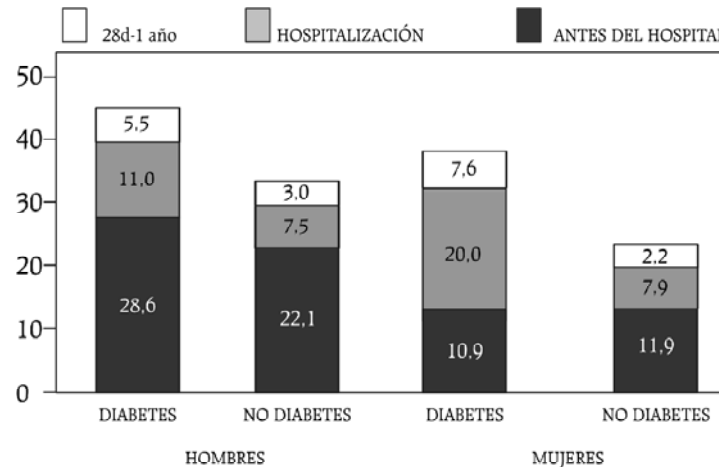


Figura 5

Un estudio más claramente dirigido a determinar si la diabetes mellitus es un equivalente de riesgo de tener enfermedad coronaria, fue realizado por Haffner y colaboradores, publicado en el NEJM.¹¹⁸ Se basó en 1.000 pacientes diabéticos y 1.400 pacientes no diabéticos. En este estudio los sujetos diabéticos con un infarto agudo de miocardio previo presentaron una tasa más alta de eventos que los diabéticos sin infarto de miocardio previo; pero lo más interesante es que los diabéticos que no habían tenido un infarto de miocardio previo, tenían el mismo riesgo de un infarto futuro los diabéticos que ya habían presentado un infarto de miocardio. Con lo anterior confirmamos una vez más por qué la diabetes se considera actualmente como un equivalente a la presencia de enfermedad cardiovascular con respecto al riesgo de presentar un evento cardiovascular adverso.¹¹⁴

GLICEMIA

Un punto importante es la relación entre la glicemia y las diferentes complicaciones de la diabetes. Recientemente se realizó un metaanálisis de 20 estudios en los que se incluyeron casi 96.000 pacientes con un seguimiento a 12,4 años. Se realizaron mediciones de glicemia en ayunas y postprandial. En él se encontró que con el aumento en las concentraciones de glucosa en sangre se produce un aumento continuo y progresivo en el riesgo relativo de la mortalidad cardiovascular, lo que se aplica también para concentraciones bajas de glucosa en sangre. Así una glicemia en ayunas de 120 mg/dl (6,1 mmol/L), que representa una diabetes mellitus limítrofe, o mejor catalogada como intolerancia a los carbohidratos, da como resultado un exceso del riesgo en 33% para la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, y con una concentración sanguínea de glucosa 2 horas postprandial de 7,8 mmol/L, el riesgo se aumenta en 58%.

Otro dato significativo lo obtuvo el estudio UKPDS¹¹² al observar los dos tipos de complicaciones macro y microvasculares (infarto de miocardio, neuropatía, renitopatía y neuropatía). Se observó que con niveles de Hb A1c, que van desde 5,1 hasta 11%, la tasa de infarto agudo de miocardio se duplica siendo así estadísticamente significativa. A pesar de esta relación de la glicemia con las complicaciones cardiovasculares, ésta tiene mayor impacto en relación con la enfermedad microvascular en la que el riesgo aumenta hasta 10 veces. Por esto se debe considerar a la hiperglicemia como un factor de riesgo moderado, siendo poco probable que una normalización de la glicemia elimine el exceso de riesgo cardiovascular, como ya fue mencionado anteriormente.¹¹⁹

HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y DIABETES MELLITUS

La hipertensión es una entidad que se presenta con mayor frecuencia en los pacientes diabéticos y su prevalencia en ellos, al igual que en la población general, se incrementa a medida que aumenta la edad.¹²⁰ Así, se ha establecido una relación directa entre la presencia de hipertensión y el riesgo incrementado de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, con una probabilidad de hasta 2,5 veces más en los pacientes hipertensos que en las personas normotensas,¹²¹ lo que representa un conjunto de factores de riesgo cardiovasculares que a menudo se asocian y se exacerban el uno al otro.

Igualmente, la hipertensión per se incrementa las probabilidades de desarrollar

complicaciones en el paciente diabético, principalmente de tipo macrovascular: infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular, insuficiencia cardíaca congestiva, etc., con una mayor influencia por parte de las cifras tensionales elevadas de presión arterial sistólica con el riesgo de presentación de un evento cardiovascular y muerte. Así, con cada incremento de 10 mm de Hg en la presión arterial sistólica se incrementa en un 15% el riesgo de muerte en el paciente diabético.¹²²

El dilema se plantea entonces al querer esclarecer si con el tratamiento antihipertensivo se reduce la progresión hacia la diabetes mellitus, con estudios que muestran resultados favorables hacia la disminución en la aparición de esta entidad, mientras otros establecen que no hay diferencia significativa en el desarrollo de la diabetes mellitus y el tratamiento antihipertensivo.¹²³ Por esto se hace obligatoria la realización de más ensayos clínicos controlados a largo plazo para tratar de encontrar la respuesta correcta a este interrogante.¹²⁴

PROTEINURIA, DIABETES Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Los individuos en quienes se presenta insuficiencia renal terminal a menudo presentan también hipertensión¹²⁵ y algunas otras condiciones que caracterizan el síndrome metabólico, como dislipidemia, hipercoagulabilidad e hiperuricemia,¹²⁶ lo que constituye todo un conglomerado de factores de riesgo hacia el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

En pacientes con enfermedad renal de origen diabético la tasa de progresión del daño renal está determinada por los niveles de presión arterial y proteinuria, y su prevalencia en aumento es el producto del pobre control de las cifras tensionales.¹²⁷ Es así como en un estudio elaborado en forma de metaanálisis, en donde se evaluaron pacientes nefrópatas diabéticos y no diabéticos, se describió el impacto benéfico de la reducción de la presión arterial media y de la presión arterial sistólica en la progresión de la enfermedad renal.¹²⁸

Encontramos entonces que la reducción de estas dos condiciones ejerce un efecto benéfico sobre el riesgo de nefropatía, como se puede apreciar en algunos estudios observacionales que han demostrado que la microalbuminuria es un marcador del daño endotelial asociado a la resistencia a la insulina; por lo tanto está presente en pacien-

tes diabéticos y con síndrome metabólico.^{129,130} Así mismo, ensayos clínicos que investigan el papel de la microalbuminuria desde el punto de vista predictor de daño renal, han revelado que los puntos finales positivos obtenidos son cardiovasculares y no renales. Sin embargo, una vez establecida la macroproteinuria secundaria al empeoramiento de la función endotelial y la progresión de la diabetes, el riesgo renal aumenta notoriamente al igual que el riesgo cardiovascular.^{130,131} Figura 6

Por lo anterior, hoy en día se considera la microalbuminuria como un componente importante del síndrome cardiometaabólico y como un indicador de alto riesgo de morbilidad cardiovascular, mucho más aún que su riesgo de progresión de nefropatía diabética.¹³¹

Basados en esto, desde 1997 más de seis organizaciones internacionales han re-

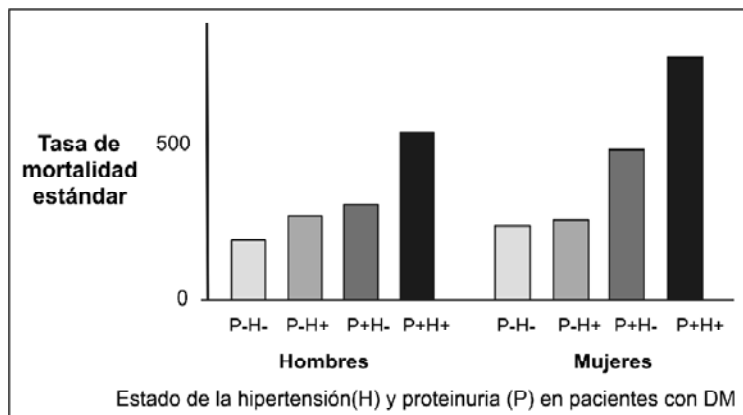


Figura 6. Exceso de mortalidad con hipertensión y proteinuria en diabetes tipo 2.

visado las recomendaciones para las metas de presión arterial en pacientes diabéticos y con enfermedad renal. Entre ellos la Fundación Nacional del Riñón y la Asociación Americana de Diabéticos, quienes postulan el manejo antihipertensivo para los pacientes de alto riesgo, en los que se debe obtener un control más estricto de la presión arterial,^{112, 132} estableciendo cifras óptimas por debajo de 130/80 mmHg, a las que se añaden también las recomendaciones del Séptimo Comité Conjunto sobre la prevención, detección, evaluación y tratamiento de la presión arterial -JNC VII-¹³³ para pacientes diabéticos o con enfermedad renal, a diferencia de su precursor el JNC VI, el cual instauraba como ideales las cifras tensionales por debajo de 130/85 para este tipo de pacientes.¹³⁴

El beneficio adicional para la reducción del riesgo cardiovascular en diabéticos a rangos más bajos de presión arterial

proviene de dos estudios prospectivos recientes. El estudio HOT (Hipertensión Optimal Treatment),¹³⁵ fue el primero en mostrar el beneficio de la disminución de las cifras tensionales sobre la reducción del riesgo cardiovascular en la población diabética. En este estudio, 1.501 pacientes diabéticos fueron aleatorizados a una de tres metas de presión arterial diastólica así: menor de 90 mmHg, menor de 85 mmHg y menor de 80 mmHg. Los resultados mostraron que los pacientes que alcanzaron los niveles más bajos de presión arterial diastólica presentaron la tasa más baja de eventos cardiovasculares adversos. No obstante, se debe resaltar que el 73% de los pacientes de este grupo requirieron más de una medicación antihipertensiva, en promedio 2,7 agentes farmacológicos, siendo estos con frecuencia un inhibidor de la ECA y el agente inicial el felodipino, un calcioantagonista. (Figura 7)

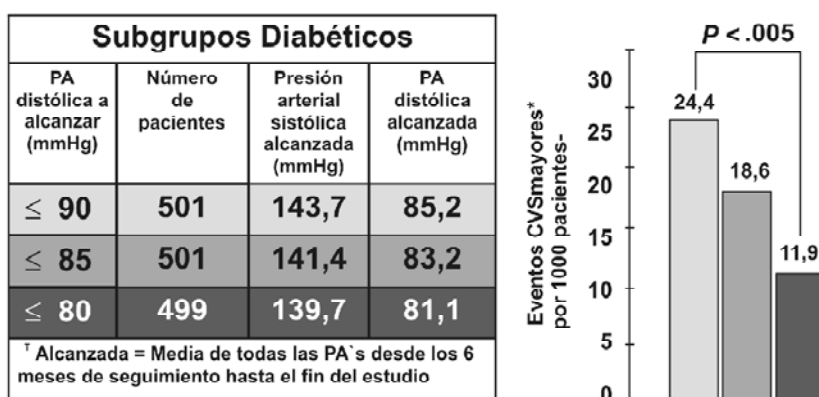


Figura 7. Estudio HOT: El control de la presión reduce los eventos cardiovasculares en diabéticos.

En el estudio HOT se encontró una diferencia de 4 mmHg entre los grupos (85,1 vs 81,1 mmHg), sin embargo, esta disminución relativamente pequeña en la presión arterial, se tradujo en una reducción significativa de los eventos cardiovasculares (reducción del 50%) y una mayor preservación de la función renal.¹³⁵

El UKPDS fue el segundo estudio en mostrar el beneficio de reducir la presión arterial en forma más estricta en pacientes con diabetes.¹¹² En él, 1.148 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 fueron aleatorizados a alcanzar dos metas de presión arterial: menor de 150/85 mmHg (o grupo de control estricto) o menor de 180/105 (el grupo de control más laxo o convencional). Las presiones promedio para ambos grupos se observan en la figura 14. La diferencia fue de 5 mmHg en la presión diastólica y de 10 mmHg en la presión sistólica; el seguimiento en promedio fue de 8,4 años. Los pacientes incluidos en el grupo que recibió tratamiento antihipertensivo agresivo, tuvieron una reducción del riesgo relativo del 32% en la mortalidad y del 44% en la enfermedad cerebrovascular, además, de 24% menos eventos finales relacionados con la diabetes (incluyendo amputaciones) y 37% me-

nos complicaciones microvasculares (incluyendo hemorragias retinianas).

En el UKPDS también se analizaron y compararon los efectos del control estricto de la glicemia y la presión arterial sobre la tasa de eventos cardiovasculares. Se tomaron como glicemia con control estricto las cifras de HbA1c menores de 7,0, las cuales tuvieron un promedio del 8,2%. Para la presión arterial se consideraron control estricto las cifras menores de 150/85 mmHg, siendo en promedio de 144/82 mmHg. Al final del estudio se observó que la reducción de la presión arterial contribuyó en mayor proporción a la reducción de los eventos cardiovasculares que la reducción en los valores de hemoglobina glicosilada.¹¹²

Otro aporte del estudio UKPDS se observó cuando fueron incluidos 3.642 pacientes para el análisis del riesgo relativo. El primer punto clínico fue cualquier complicación o muerte relacionada con diabetes y todas las causas de mortalidad. Puntos secundarios fueron infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular, amputación de miembro inferior (incluyendo muerte por enfermedad vascular periférica) y enfermedad

Estudio	Manejo convencional	Manejo intensivo	Reducción de riesgo	Valor de p
UKPDS	154/87	144/82	32%	0.019
HOT	144/85	140/81	66%	0.016

Figura 8. Impacto de la reducción de la presión arterial sobre la mortalidad en diabetes

microvascular (manifestada predominantemente fotocoagulación por retinopatía). Se encontró que el riesgo era menor para cada uno de los puntos finales acorde con la disminución de la presión arterial sistólica (PAS), demostrando que por cada 10 mmHg de reducción en este parámetro se producía una disminución del 12% en las complicaciones en general asociadas con diabetes mellitus, (P menor de 0,0001), un 17% menos muertes asociadas a diabetes mellitus, (P menor de 0,0001), una reducción del 11% con respecto al infarto agudo de miocardio (P menor de 0,0001) y una disminución del 13% en cuanto a las complicaciones microvasculares. (P menor de 0,0001) Figura 9.

HIPERLIPIDEMIA

La dislipidemia constituye el factor de riesgo más importante para el desarrollo de enfermedad cardiovascular, especialmente en los diabéticos tipo 2 en

quienes el perfil lipídico presenta unas características específicas, LDL pequeñas y densas, HDL bajo y triglicéridos elevados, ya mencionadas previamente, que constituyen la dislipidemia diabética, condición aterogénica por excelencia (figura 10). Encontramos entonces que el UKPDS ubica los desórdenes de las lipoproteínas en los primeros lugares entre los factores de riesgo, en un análisis multivariado sobre el orden de importancia de estos, y nos muestra que el colesterol LDL es el factor de riesgo más importante, seguido por el HDL, luego por la hemoglobina A1c y finalmente por la presión arterial y el tabaquismo.¹¹²

A medida que la concentración de colesterol se eleva, se incrementa el riesgo cardiovascular tanto en la población diabética como en la no diabética. En la figura 11 se resumen los estudios que evaluaron el uso de estatinas en los pacientes diabéticos. Con el estudio HPS,¹³⁶ en el que se reclutaron en total más de 4.000 pacientes diabéticos, de éstos un buen

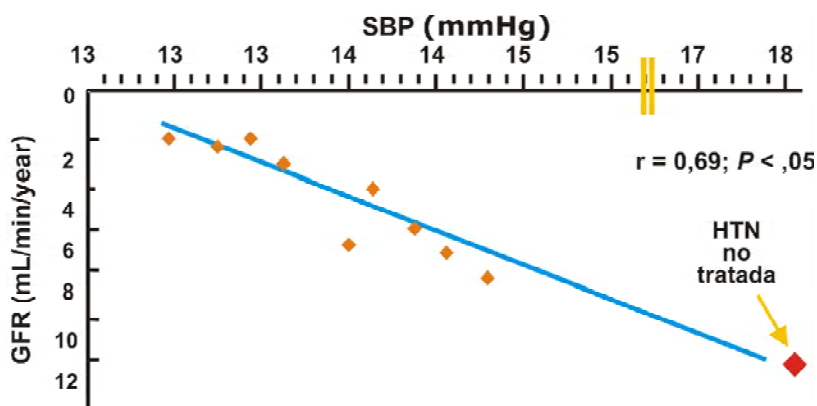


Figura 9. Meta análisis: una presión sistólica controlada resulta en tasas más lentas en la disminución GFR en diabéticos y no diabéticos.

número sin historia de enfermedad coronaria, y que se realizó para prevención primaria y secundaria, se demostró una reducción significativa del riesgo cardiovascular con las intervenciones hipolipemiantes. Hasta entonces el único estudio de prevención primaria había sido el AFSCAPS/TEXCAPS,¹³⁷ el cual demostró una reducción del 43% en el riesgo de enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos, comparado con el 37% en los no diabéticos. De igual manera, los datos

sobre prevención secundaria demuestran de forma contundente un mayor beneficio en diabéticos que en no diabéticos con el uso de estatinas. De estos estudios podemos citar CARE,¹³⁸ LIPID¹³⁹ y 4S,¹⁴⁰ este último demuestra una reducción del infarto fatal y no fatal del 32% con el uso de simvastatina en sujetos con glicemia normal en ayunas, comparada con una disminución del 38% en sujetos con intolerancia oral a la glucosa y de un 42% en sujetos diabéticos.

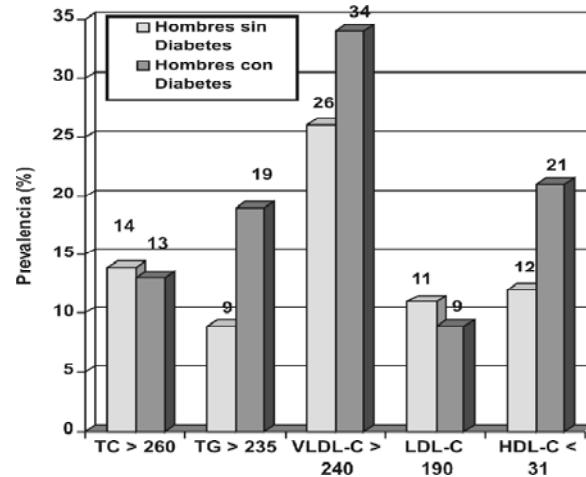


Figura 10. Perfil lipídico en hombres

ANÁLISIS POR ESTUDIO DE SUBGRUPOS				
Estudio	Droga de riesgo (Total)	Reducción de riesgo (Diabetes)	Reducción	
Prevención primaria				
AFCAPS/TECAPS	Lovastatina	-37%	-43%	p=ns
Prevención secundaria				
CARE	Pravastatina	-23%	-25%	p=0.05
4S	Simvastatina	-32%	-55%	p=0.002
LIPID	Pravastatina	-25%	-19%	n.s
4S Reanálisis	Simvastatina	-32%	-42%	p=0.001

Figura 11. Estudios de prevención de enfermedad coronaria con estatinas en sujetos diabéticos.

De esta manera se establecen los niveles sanguíneos óptimos de las diferentes lipoproteínas en los pacientes diabéticos según recomendaciones de la Asociación Americana de Diabetes y el Programa Nacional de Educación del Colesterol (NCEP), recordando que a partir del ATP III se considera esta entidad como un equivalente de la presencia de enfermedad coronaria. Estos niveles incluyen una concentración del colesterol LDL menor de 100 mg/dl, una concentración de colesterol total menor de 200 mg/dl y una concentración de triglicéridos menor de 150 mg/dl. En cuanto al colesterol HDL, se consideran niveles bajos aquellos por debajo de 40 mg/dl y altos los

que son mayores de 60 mg/dl, tomando esta cifra como un factor protector de riesgo cardiovascular.¹¹⁴ Figura 12

Por otro lado, se establece el concepto de colesterol No-HDL,¹⁴¹ conformado por la suma del colesterol LDL más el colesterol VLDL, o la resta de colesterol total menos colesterol HDL, y se lo considera como la meta secundaria a intervenir después del colesterol LDL, principalmente en pacientes con triglicéridos elevados (más de 200 mg/dl), condición común en el diabético.^{142, 143}

En cuanto a la elección de tratamiento a utilizar, debemos analizar el grado de dislipidemia al que nos enfrentamos.

NIVEL DE LÍPIDOS	CLASIFICACIÓN
Colesterol LDL, mg/dl	
< 100	Cerca del o sobre el nivel óptimo
100-129	Limítrofe alto
130-159-160-189	Alto
> 190	Muy alto
Colesterol total, mg/dl	
< 200	Deseable
200-230	Limítrofe alto
> 240	Alto
Triglicéridos, mg/dl	
< 150	Normal
150-199	Limítrofe alto
200-499	Alto
> 500	Muy alto

Fuente: Cater NB, Garg A., Efectos de la intervención alimenticia sobre los niveles séricos de los lípidos en la diabetes mellitus tipo 2; *Current Diabetes Reports* 2002; 6:484-490.

Figura 12. Clasificación de los niveles de lípidos según las normas de NCEP para el año 2001.

Por lo tanto, si tenemos un colesterol LDL mayor de 130 mg/dl, en un paciente diabético, se puede iniciar de entrada con una estatina, además del cambio en el estilo de vida que debe realizarse como plan terapéutico en todo nivel de intervención hipolipemiante. Si los valores se encuentran entre 110 y 129, tenemos varias opciones terapéuticas disponibles, entre ellas el inicio de un plan agresivo de ejercicio aeróbico combinado con dieta, haciendo énfasis en la reducción de peso; el uso de medicamentos que actúen a nivel del lumen intestinal como los stanoles o esteroides de plantas; y el uso de fibratos o ácido nicotínico si el paciente tiene hipertrigliceridemia asociada o bajo nivel de HDL; además intensificar el control de los demás factores de riesgo, entre ellos la hiperglicemia, pues si ésta no se modifica, los niveles de triglicéridos elevados serán más difíciles de manejar.

En la figura 13 encontramos el efecto de la simvastatina en la presentación de eventos cardiovasculares adversos.

SÍNDROME METABÓLICO, DIABETES Y RIESGO CARDIOVASCULAR

Al referirnos al síndrome metabólico hablamos de una condición constituida por diferentes trastornos de origen metabólico, que abarcan diversos factores de riesgo de carácter lipídico y no lipídico. Este complejo de alteraciones sistémicas que incluye presión arterial por encima de lo normal, trastornos en el metabolismo de las lipoproteínas (HDL y triglicéridos), obesidad abdominal e intolerancia a los carbohidratos, tiene como común denominador la resistencia a la insulina, característica frecuente en los pacientes obesos y sedentarios, influenciada también por factores genéticos y que se establece como uno de los componentes más importantes de esta entidad. En la figura 14 encontramos los criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico, revisados por el NCEP¹¹⁴ y el Séptimo Comité Conjunto de Hipertensión (JNC VII)¹³³ el cual se hace cuando el paciente cumple 3 de estos criterios (Figura 14).

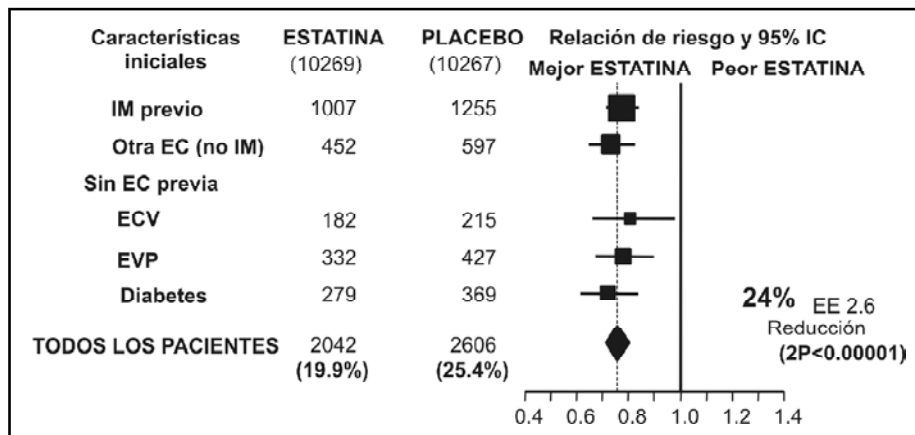


Figura 13. Simvastatina, evento vascular por enfermedad previa.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL SÍNDROME METABÓLICO

Factor de riesgo	Nivel definitorio
Obesidad abdominal	Circunferencia de cintura
Hombres	> 102 cm
Mujeres	> 88 cm
Triglicéridos	> 150 mg/dl
Colesterol HDL	
Hombres	< 40 mg/dl
Mujeres	< 50 mg/dl
Presión arterial	> 130/85 mmHg
Glicemia en ayunas	> 110 mg/dl
El diagnóstico se realiza cuando se cumplan 3 o más de los criterios mencionados	

Fuente: ATP III.¹¹⁴

Figura 14. Diagnóstico del síndrome metabólico.

PAPEL DE LOS BLOQUEADORES DE LA ANGIOTENSINA EN LA PREVENCIÓN DE LA INSUFICIENCIA RENAL EN DIABÉTICOS TIPO 2 CON NEFROPATÍA

Recientemente han sido publicados dos estudios doble-ciegos, aleatorizados y controlados, que evalúan el impacto del tratamiento con antagonistas del receptor de la angiotensina sobre la progresión de la nefropatía en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Un punto final compuesto, considerado como la duplicación de los niveles séricos de creatinina o enfermedad renal terminal, definida como la necesidad de diálisis o muerte, fue el mismo para el estudio RENAAL¹⁴⁴ (Reduction of Endpoints in NIDDM with Angiotensin II Antagonist Losartan) y el IDNT¹⁴⁵ (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial). Cada estudio

fue diseñado para tener suficiente poder estadístico y así detectar una diferencia del 25% en el punto final primario entre los grupos de intervención y el placebo.

En el IDNT los pacientes aleatorizados a placebo fueron tratados con antihipertensivos a necesidad (principalmente diuréticos y betabloqueadores) alcanzando una presión arterial sistólica de < 145 mmHg y una presión arterial diastólica < 85. En el estudio RENAAL, los pacientes aleatorizados a placebo recibieron antihipertensivos a necesidad (principalmente diuréticos y betabloqueadores) para mantener una presión arterial \leq 140/90 mmHg. Estos ensayos clínicos se diseñaron de tal manera que fuera posible mantener presiones arteriales comparables entre ambos brazos de tratamiento, y de hecho, el estudio demostró presiones arteriales equiparables. A pesar de esto, se encontró una reducción del 16% en el número de pacientes que alcanzaron el pun-

to final en los que recibieron Losartan en el estudio RENAAL en comparación con los que recibieron placebo, y una reducción del 20% en los pacientes que recibieron Irbesartan en el IDNT.

Aunque los pacientes aleatorizados en el IDNT a recibir Amlodipino como terapia inicial tuvieron reducciones similares en la presión arterial a los que recibieron Irbesartan y los que recibieron otros antihipertensivos pertenecientes al grupo placebo, el porcentaje de pacientes que alcanzaron el punto final fue del 41%, cifra ligeramente más alta que la del grupo placebo (39%).

En cada estudio, un punto final compuesto cardiovascular fue especificado. En el estudio RENAAL, fue morbilidad y mortalidad de causas cardiovasculares como infarto agudo de miocardio, enfermedad cerebrovascular, primera hospitalización por falla cardíaca, angina inestable, revascularización coronaria o periférica o muerte de causa cardiovascular. Un punto final compuesto secundario ligeramente diferente fue utilizado en IDNT, que incluyó muertes por causas cardiovasculares, infarto agudo de miocardio no fatal, falla cardíaca que resultara en hospitalización, enfermedad cerebrovascular que causara déficit neurológico permanente o amputación en miembro inferior por encima del tobillo.

Aunque no hubo diferencias en los pacientes tratados con estos medicamentos en el punto final compuesto cardiovascular en cualquiera de los estudios, sí se presentó una reducción de las hospi-

talizaciones por falla cardíaca del 32% cuando fue comparado Losartan con placebo en el RENAAL y del 23% con Irbesartan en el IDNT comparado con el placebo.

PREVENCIÓN

La intolerancia oral a la glucosa es un estado intermedio entre tolerancia normal a la glucosa y diabetes mellitus, que afecta del 10 al 15% de la población entre edad media y avanzada, encontrándose que de 2 a 14% (usualmente 5%) de estos pacientes desarrollan diabetes mellitus por año. En el afán de intervenir esta progresión e identificar la mejor estrategia de prevención, se han realizado varios estudios que han demostrado cómo un manejo intensivo del estilo de vida reduce la progresión desde la intolerancia oral a la glucosa a la diabetes mellitus.

El Programa de Prevención de la Diabetes (DPP)¹⁴⁶ fue un estudio clínico aleatorizado realizado en 27 centros de los Estados Unidos, iniciado en 1996. Reclutó 3.234 personas con intolerancia oral a la glucosa que recibieron un manejo intensivo en cuanto a cambios en el estilo de vida, un cuidado normal más metformina o cuidado normal más placebo.

El principal objetivo del DPP fue evaluar la eficacia y seguridad de las intervenciones en el estilo de vida y el uso de metformina en el retardo o la prevención del desarrollo de diabetes tipo 2. Se realizó un seguimiento a 3 años y, aunque estaba diseñado para terminar en el año 2002, en agosto del 2001 se realizó un anuncio de los resultados preliminares y se terminó antes de lo previsto. Figura 15.

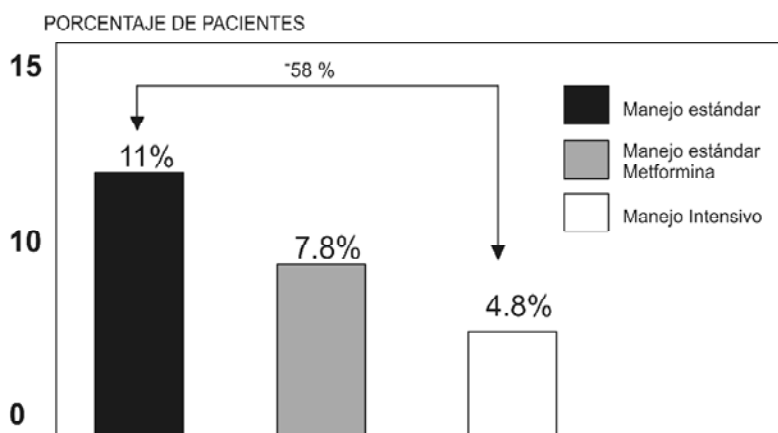


Figura 15. Programa de Prevención en Diabetes DPP (3 Años).

Para ser incluidos en el estudio, los pacientes debían tener una glicemia en ayunas entre 95 y 125 mg/dl, y ser catalogados con disminución de la tolerancia oral a la glucosa, definida como una concentración de glucosa en plasma $\geq 7,8$ y $\leq 11,1$ mmol/L (≥ 140 y ≤ 200 mg/dl) en ayunas y a las 2 horas luego de una carga de 75 g de glucosa oral.

La edad promedio fue de 51 años con un 20% > 60 años, 64% entre 40 y 60 años y 16% menores de 40 años. Dos tercios eran mujeres y 45% eran minorías étnicas no caucásicas. Dos tercios tenían un familiar en primer grado con diabetes. El promedio del IMC fue 34. Hombres y mujeres tenían un promedio de HbA1c de 5,9 % y la glicemia en ayunas fue de 108 mg/dl o 6,0 mmol/L.

El cuidado estándar consistió en un informe escrito y una sesión única de consejos para una vida saludable, con recomendaciones para la dieta, ejercicio, suspensión del tabaquismo, consumo de

alcohol, control del peso corporal y se realizaron refuerzos anuales. Una intervención agresiva del estilo de vida consistió en sesiones frecuentes e interactivas para alcanzar 150 minutos por semana de actividad física moderadamente intensa (caminar o bicicleta) y reducción del 7% del peso corporal en aquellos con sobrepeso. Además, debieron asistir a 16 sesiones en las próximas 24 semanas y luego sesiones cada 2 meses. En promedio, estos pacientes realizaron 30 minutos diarios de ejercicio y mantuvieron una reducción de peso del 5%.

El grupo de intervención con metformina recibió el cuidado estándar más metformina en dosis de 850 mg 2 veces por día y ajustado según los síntomas gastrointestinales. Más del 70% de los individuos de este grupo se adhirieron a la medicación.

Durante el seguimiento, que fue en promedio de 3 años, cerca de 11% de los pacientes que recibieron un cuidado estándar

dar desarrollaron diabetes mellitus, en contraste con sólo 4,8% de los pacientes que recibieron una intervención intensiva en el estilo de vida y de un 7,8% de los pacientes que recibieron metformina. Esto representa una disminución del 58% en la progresión de intolerancia oral a la glucosa hacia diabetes en pacientes intervenidos intensivamente en su estilo de vida, en comparación con 31% en los pacientes que recibieron metformina.¹⁴⁶

El estudio finlandés publicado en el 2001,^{147, 148} muestra un resultado idéntico (prevención de la progresión en un 58%). También valida los resultados de un estudio previo realizado con metformina en la población china.¹⁴⁹ Así mismo en un estudio reciente aún no publicado, el STOP NIDDM (Study to Prevent NIDDM), la acarbosa causó una reducción de la progresión a diabetes mellitus

en un 25% en pacientes con intolerancia oral a la glucosa.¹⁵⁰ Figura 16.

El estudio HOPE¹⁵¹ proporciona nueva evidencia acerca del beneficio en los pacientes con diabetes mellitus que reciben un inhibidor de la ECA. El estudio incluyó cerca de 9.000 pacientes, de los cuales 3.578 eran diabéticos y los demás considerados de alto riesgo cardiovascular. Se evaluó la eficacia del ramipril 10 mg vs placebo y se demostró que el tratamiento con ramipril en pacientes diabéticos redujo eventos primarios (enfermedad cerebrovascular, infarto agudo de miocardio y muerte cardiovascular) de 19,8% a 15,3%, lo cual fue altamente significativo ($p=0,0004$). Pero aún más interesante, en la población general del estudio HOPE hubo una reducción en el nuevo desarrollo de diabetes de 5,4% en el grupo placebo a 3,6% en el grupo intervenido (P menor de 0,001).

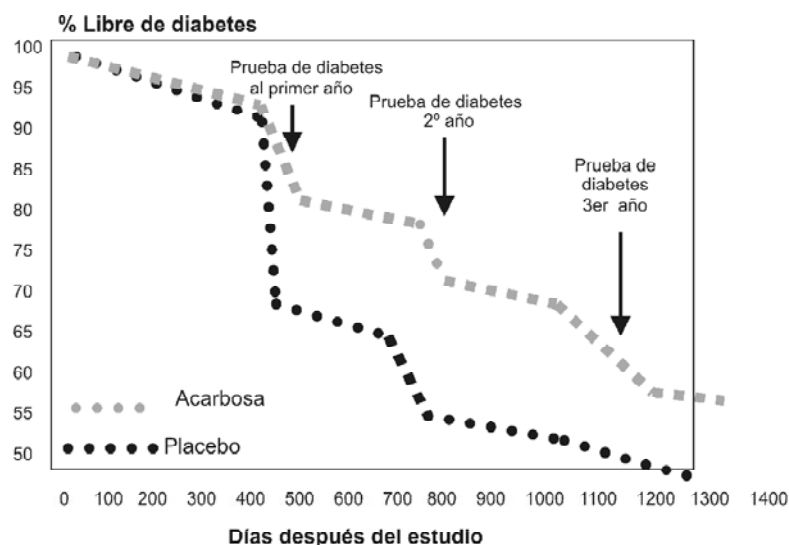


Figura 16. STOP: NIDM Desarrollo en la diabetes tipo 2.

Aunque el mecanismo por el cual los inhibidores de la ECA reducen la aparición de la diabetes mellitus no está totalmente claro, el mecanismo más posible es una mejoría en la función de los receptores de la insulina que lleva a una posible disminución en la resistencia periférica a la insulina.^{152, 153}

A estos estudios preventivos se han agregado, fuera de la metformina, inhibidores de la ECA e incluso antagonistas de los receptores de angiotensina como el losartan, el cual, en el estudio LIFE¹⁵⁴ demostró una incidencia 25% más baja de diabetes con respecto a los que recibían Atenolol ($p=0,001$). Pero los esfuerzos no paran allí, y actualmente se llevan a cabo estudios en los que se combinan varios medicamentos, incluso los secretagogos de insulina no sulfonilúreas, que tienen función agonista PPAR α , como la rosiglitazona, medicamento que mejora la resistencia a la insulina, preserva la función de las células β , ayuda a controlar la presión arterial y altera favorablemente el perfil lipídico. Tal es el ejemplo del estudio DREAM¹⁵⁵ y el estudio NAVIGATOR¹⁵⁶ realizado con negligitida y valsartan para

estudiar la aparición de diabetes en pacientes con intolerancia oral a la glucosa.

RESUMEN

Podemos concluir entonces que la diabetes mellitus actúa como un factor de riesgo mayor en cuanto a lo que enfermedad cardiovascular concierne, por mecanismos fisiopatológicos que establecen un medio altamente aterogénico y con sustentación científica por múltiples ensayos clínicos. Por lo tanto, es necesario crear conciencia acerca de la presencia de diabetes y su equivalencia de enfermedad cardiovascular establecida, dirigiendo los mayores esfuerzos a la intervención de los factores de riesgo asociados y al estricto control de las alteraciones involucradas en el aumento del riesgo cardiovascular, como la dislipidemia diabética, la microalbuminuria, la hiperglicemia, entre otros. Debemos pues, enfatizar en la búsqueda de nuevas alternativas que nos muestren y corroboren las mejores opciones terapéuticas, siendo más agresivos en cuanto al manejo de estos pacientes para lograr las metas deseadas y una disminución de la morbimortalidad cardiovascular.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stamler J, Vaccaro O, Neaton JD, Wentworth D. Diabetes, other risk factors, and 12 year cardiovascular for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Diabetes Care* 1993; 16:434-444.
2. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, Kelley JL, Cayate AJ, Rozek MM. Pathogenesis of the atherosclerotic lesion. Implications for diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992; 15:1156-1167.
3. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100:1134-1146.

4. Aronson D, Rayfield EJ, Chesebro JH. Mechanisms determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997;126:296-306.
5. American Diabetes Association. Consensus statement: role of cardiovascular risk factors in prevention and treatment of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Care* 1993;16:72-78.
6. Krolewski AS, Kosinski EJ, Warram JH, et al. Magnitude and determinants of coronary artery disease in juvenile-onset, insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1987; 59:750-755.
7. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions cholesterol-fed rabbits, II: selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis* 1989; 9:908-918.
8. Frank FS, Fogelman AM. Ultrastructure of the intima in WHHL and cholesterol fed rabbit aortas prepared by ultra-rapid freezing and freeze-etching. *J Lipid Res* 1989;30:967-978.
9. Nievelstein PFEM, Fogelman AM, Frank FS, Mottino G. Lipid accumulation in rabbit aortic intima 2 hours after bolus infusion of LDL: a deep-etch and immunolocalization study of rapidly frozen tissue. *Atheroscler Thromb* 1991; 11:1795-1805.
10. Navab M, Imes SS, Hama SY, Hough GP, Ross LA, Bork RW. Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in co-cultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein. *J Clin Invest* 1991; 88:2039-2046.
11. Rajavashisth TB, Andalibi A, Territo MD, et al. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony stimulating factors by modified low density lipoproteins. *Nature* 1990; 344:254-257.
12. Schwartz D, Andalibi A, Chaverri-Almada L, et al. The role of the gro family of chemokines in monocyte adhesion to MM-LDL-stimulated endothelium. *J Clin Invest* 1994; 94:1968-1973.
13. Hoff HF, O Neil J, Chisolm GM III, et al. Modification of LDL with 4-hidroxyonenal induces uptake by macrophages. *Arteriosclerosis* 1989; 9:538-549.
14. Fogelman AM, Shechter I, Seager J, Hokom M, Child JS, Edwards PA. Malondialdehyde alteration of LDL leads to cholesterol ester accumulation in human monocytes/macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 1980; 77:2214-2218.
15. Freedman JE, Loscalzo J, Benoit SE, Valeri CR, Barnard MR, Michelson AD. Decreased platelet inhibition by nitric oxide in two brothers with a history of arterial thrombosis. *J Clin Invest* 1996; 97:979.
16. Colwell JA, Lopes-Virella MF, Winocour PD, Halushka PV. New concepts about the pathogenesis of atherosclerosis in diabetes mellitus. En: Levin ME, O Neal LW, eds. The diabetic foot, 4^a ed. St. Louis, MO: Mosby-Year Book; 1988, pp. 51-70.
17. Sekiguchi N, Umeda F, Masakado M, Ono Y, Hashimoto T, Nawata H. Immunohistochemical study of prostacyclin-stimulating factor (PSF) in the diabetic and atherosclerotic human coronary artery. *Diabetes* 1997; 46:1627.
18. Colwell JA, Jokl R. Coting disorders in diabetes. En: Porte DE, Sherwin R, Rifkin H, eds. Diabetes mellitus: theory and practice, 5^a ed. Norwalk CT: Appleton and Lange; 1996.
19. Colwell JA, Winocour PD, Lopes-Virella MF. Platelet function a platelet interactions in atherosclerosis and diabetes mellitus. En: Rifkin H, Porte D, eds. Diabetes mellitus: theory and practice. New York: Elsevier; 1989, pp. 249-256.
20. Takahashi K, Ghater MA, Lam HC, O Halloran DJ, Bloom SR. Elevated plasma endothelin in patients with diabetes mellitus. *Diabetologia* 1990; 33:306.
21. Standl E, Balletshofer B, Dahl B, et al. Predictors of 10-year macrovascular and overall mortality in patients with NIDDM: the Munich General Practitioner Project. *Diabetologia* 1996; 39:1540.
22. Lampeter ER, Kishimoto TK, Rothlein R, et al. Elevated levels of circulating adhesion molecules in IDDM patients and in subjects at risk for IDDM. *Diabetes* 1992; 41:1668.
23. Steiner M, Reinhardt KM, Krammer B, Ernst B, Blann AD. Increased levels of soluble adhesion

- molecules in type 2 (non-insulin dependent) diabetes mellitus are independent of glycaemic control. *Thromb Haemost* 1994; 72:979.
24. Cominacini L, Fratta Pacini A, Garbin U, et al. E-selectin plasma concentration is influenced by glycaemic control in NIDDM patients: possible role of oxidative stress. *Diabetologia* 1997; 40:584.
 25. Cominacini L, Fratta Pasini A, Garbin U, et al. Elevated levels of E-selectin in patients with IDDM and NIDDM: relation to metabolic control. *Diabetologia* 1995; 38:1122.
 26. Ceriello A, Falletti E, Bortolotti N, et al. Increased circulating intercellular adhesión molecule-1 levels in type 2 diabetic patients: the possible role of metabolic control and oxidative stress. *Clin Exp Metab* 1996; 45:498.
 27. Griffith RL, Virella GT, Stevenson HC, Lopes-Virella MF. LDL metabolism by macrophages activated with LDL immune complexes: a possible mechanism of foam cell formation. *J Exp Med* 1988; 168:1041-1059.
 28. Laakso M, Pyorala K. Lipid and lipoprotein abnormalities in diabetic patients with peripheral vascular disease. *Atherosclerosis* 1988; 74:55-63.
 29. Joven J, Virella E, Costa B, Turner PR, Richart C, Masana L. Concentrations of lipids and apolipoproteins in patients with clinically well-controlled insulin-dependent diabetes. *Clin Chem* 1989; 35:813-816.
 30. Raeven BM, Javorski WC, Raeven EP. Diabetic hypertriglyceridemia. *Am J Med Sci* 1975; 269:382.
 31. Lopes-Virella MF, Stone PG, Colwell JA. Serum high density lipoprotein in diabetes. *Diabetologia* 1977; 13:285.
 32. Nikilla EA. High density lipoproteins in diabetes. *Diabetes* 1981; 30 (Suppl 2):82.
 33. Kasim SE, Tseng K, Jen KL, Khilnani S. Significance of hepatic triglyceride lipase activity in the regulation of serum high density lipoprotein in type II diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 65:183-187.
 34. Lopes-Virella MF, Wohltmann HJ, Mayfield RK, Laodholt CB, Colwell JA. Effect of metabolic control on lipid, lipoprotein and apolipoprotein levels in 55 insulin-dependent diabetic patients: a longitudinal study. *Diabetes* 1983; 32:20.
 35. Semenkovich CF, Ostlund RE Jr, Schechtman KB. Plasma lipids in patients with type I diabetes mellitus: influence of race, gender and plasma glucose control: lipids do not correlate with glucose control in black women. *Arch Intern Med* 1989; 149:51-56.
 36. Klein RL, Lyons TJ, Lopes-Virella MF. Metabolism of very low and low density lipoproteins isolated from normolipidaemic type II (non-insulin dependent) diabetic patients by human monocyte-derived macrophages. *Diabetologia* 1990; 33:299-305.
 37. Klein RL, Lyons TJ, Lopes-Virella MF. Interaction of VLDL isolated from type I diabetic subjects with human monocyte-derived macrophages. *Metabolism* 1989; 38:1108-1114.
 38. Hiramatsu K, Bierman EL, Chair A. Metabolism of LDL from patients with diabetic hypertriglyceridemia by cultured human skin fibroblasts. *Diabetes* 1985; 34:8.
 39. James RW, Pometta D. The distribution profiles of very low and low density lipoproteins in poorly controlled male, type II (non-insulin dependent) diabetic patients. *Diabetologia* 1991; 34:246-252.
 40. James RW, Pometta D. Differences in lipoprotein subfraction composition and distribution between type I diabetic men and control subjects. *Diabetes* 1990; 39:1158-1164.
 41. Ronnema T, Laakso M, Kallio V, Pyorala K, Marniemi J, Puukka P. Serum lipids, lipoproteins, and apolipoproteins and the excessive occurrence of coronary heart disease in non-insulin dependent diabetic patients. *Am J Epidemiol* 1989; 130:632-645.
 42. Ledl F, Schleicher E. New aspects of the Maillard reactions in foods and in human body. *Angew Chem* 1990; 29:565-594.
 43. Ahmed MU, Thorpe SR, Baynes JW. Identification of carboxymethyllysine as a degradation product of fructose-lysine in glycosylated protein. *J Biol Chem* 1986; 261:4889-4994.

44. Sell DR, Monnier VM. Structure elucidation of a senescence cross-link from human extracellular matrix. Implication of pentoses in the aging process. *J Biol Chem* 1989; 264:21,597-21,602.
45. Hayase F, Nagaraj RH, Miyata S, Njoroge FG, Monnier VM. Aging of proteins: immunological detection of a glucose-derived pyrrole formed during Maillard reaction in vivo. *J Biol Chem* 1989; 263:3758-3764.
46. Ienaga K, Nakamura K, Hochi T, et al. Crosslinking, fluorophores in the AGE-related crosslinked proteins. *Contrib Nephrol* 1995; 112:42-51.
47. Fu M-X, Wells-Knecht KJ, Blackledge JA, Lyons TJ, Thorpe ST, Baynes JW. Glycation, glycoxidation and cross-linking of collagen by glucose. Kinetics, mechanisms and inhibition of late stages. *Diabetes* 1994; 43:676-683.
48. Fu M-X, Requena JR, Jenkins AJ, Lyons TJ, Baynes JW, Thorpe SR. The advanced glycation end product, N (carboxymethyl) lysine (CML), is a product of both lipid peroxidation and glycoxidation reactions. *J Biol Chem* 1996; 271:9982-9986.
49. Requena JR, Fu MX, Ahmed MU, et al. Quantitation of malondialdehyde and 4-hydroxynonenal adducts to lysine residues in native and oxidized human LDL. *Biochem J* 1997; 322:317-325.
50. Requena JR, Ahmed MU, Fountain CW, et al. N-(carboxymethyl) ethanolamine: a biomarker of phospholipid modification by the Maillard reaction in vivo. *J Biol Chem* 1997; 272:17, 473-17,479.
51. Pushkarsky T, Rourke L, Spiegel LA, Seldin MF, Bucala R. Molecular characterization of a mouse genomic element mobilized by advanced glycation endproduct modified-DNA (AGE-DNA). *Mol Med* 1997; 3:740-749.
52. Schleicher E, Deufel T, Wieland OH. Non-enzymatic glycation of human serum lipoproteins. *FEBS Lett* 1987; 129:1-4.
53. Lyons TJ, Patrick JS, Baynes JW, Colwell JA, Lopes-Virella MF. Glycation of low density lipoprotein in patients with type 1 diabetes: correlations with other parameters of glycemic control. *Diabetologia* 1986; 29:685-689.
54. Pietri A, Dunn FL, Raskin P. The effect of improved diabetic control on plasma lipid and lipoprotein levels. A comparison of conventional therapy and subcutaneous insulin infusion. *Diabetes* 1980; 29:1001-1005.
55. Abrams JJ, Ginsberg H, Grundy SM. Metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in nonketotic diabetes mellitus. *Diabetes* 1982; 31:903-910.
56. Dunn FL, Raskin P, Bilheimer DW. The effect of diabetic control on very low density lipoprotein-triglyceride metabolism in patients with type II diabetes mellitus and marked hypertriglyceridemia. *Metabolism* 1984; 33:117-123.
57. Hunt JV, Smith CCT, Wolff SP. Autooxidative glycation and possible involvement of peroxides and free radicals in LDL modification by glucose. *Diabetes* 1990; 39:1420-1424.
58. Kawamura M, Heinecke JW, Chait A. Pathophysiological concentrations of glucose promote oxidative modification of LDL by a superoxide-dependent pathway. *J Clin Invest* 1994; 94:771-778.
59. Gillery P, Monboisse JC, Maquart FX, Borel JP. Glycation of proteins as a source of superoxide. *Diabetes Metab* 1988; 14 (1):25-30.
60. Mullarkey CJ, Edelstein D, Brownlee M. Free radical generation by early glycation products: a mechanism for accelerated atherogenesis in diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1990; 173:932-939.
61. Salonen JT. Is there a continuing need for longitudinal epidemiologic research-the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study. *Ann Clin Res* 1988; 20:46-50.
62. Maggi E, Chiesa R, Melissano G, et al. LDL oxidation in patients with severe carotid atherosclerosis. *Atheroscler Thromb* 1994; 14:1892-1899.
63. Gisinger C, Virella GT, Lopes-Virella MF. Erythrocyte-bound low density lipoprotein (LDL) immune complexes lead to cholesteryl ester accumulation in human monocyte derived macrophages. *Clin Immunol Immunopathol* 1991; 59:37-52.

64. Vlassara H, Brownlee M, Monogue KR, Dinarello CA, Pasagian A. Cachectin/TNF and IL-1 induced by glucose-modified proteins: role in normal tissue remodeling. *Science* 1988; 240:1546-1548.
65. Vlassara H, Brownlee M, Cerami A. Novel macrophage receptor for glucose-modified proteins is distinct from previously described scavenger receptors. *J Exp Med* 1986; 164:1301-1309.
66. Chou YK, Sherwood T, Virella G. Erythrocyte-bound immune complexes trigger the release of interleukin-1 from human monocytes. *Cell Immunol* 1985; 91:308-314.
67. Virella G, Muñoz JF, Galbraith GMP, Gissinger C, Chassereau C, Lopes-Virella ME. Activation of human monocyte-derived macrophages by immune complexes containing low density lipoprotein. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 75:179-189.
68. Stevenson HC, Dekaban GA, Miller PJ, Benyajati C, Pearson ML. Analysis of human blood monocyte activation at the level of gene expression. *J Exp Med* 1985; 161:503-513.
69. Ross R, Masuda J, Raines EW, et al. Localization of PDGF-b protein in macrophages in all phases of atherogenesis. *Science* 1990; 248:1009-1012.
70. Assoian RK, Fleurdelys BE, Stevenson HC, et al. Expression and secretion of type beta transforming growth factor by activated human macrophages. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84:6020-6024.
71. Ferreri NR, Howland WC, Spiegelberg HL. Release of leukotrienes C4 and B4 and prostaglandin E2 from human monocytes stimulated with aggregated IgG, IgA, and IgE. *Immunol* 1986; 136:4188-4193.
72. Musson RA, Shafran H, Henson PM. Intracellular levels and stimulated release of lysosomal enzymes from human peripheral blood monocytes and monocyte-derived macrophages. *J Reticuloendothelial Soc* 1980; 28:249-264.
73. Werb Z, Bonda MJ, Jones PA. Degradation of connective tissue matrices by macrophages: I. Proteolysis of elastin, glycoproteins, and collagens by proteinases isolated from macrophages. *J Exp Med* 1980; 152:1340-1357.
74. Nakagawara A, Nathan CF, Cohn ZA. Hydrogen peroxide metabolism in human monocytes during differentiation in vitro. *J Clin Invest* 1981; 68:1243-1252.
75. Amento EP, Ehsani N, Palmer H, Libby L. Cytokine positively and negatively regulate interstitial collagen gene expression in human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:1223-1230.
76. Hansson GK, Holm J, Jonasson L. Detection of activated T lymphocytes in the human atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 1989; 135:169-175.
77. Van de Wal AC, Becker AE, van de Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89:36-44.
78. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90:2126-2146.
79. Jones RL. Fibrinopeptide-A in diabetes mellitus. *Diabetes* 1985; 34:836-843.
80. Rosove MH, Frank HJL, Harwing SSL. Plasma beta-thromboglobulin, platelet factor 4, fibrinopeptide A, and other hemostatic functions during improved, short-term glycemic control in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1984; 7:174-179.
81. Ford I, Singh TP, Kitchen S, Makris M, Ward JD, Preston FE. Activation of coagulation in diabetes mellitus in relation to the presence of vascular complications. *Diabetic Med* 1991; 8:322-329.
82. Marmur JD, Merlini PA, Sharma S, et al. Thrombin generation in human coronary arteries after percutaneous transluminal balloon angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:1484-1491.
83. Leurs PB, van Oerle R, Wolffenbuttel BH, Hamulyak K. Increased tissue factor pathway inhibitor (TFPI) and coagulation in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Thromb Haemost* 1997; 77:472-476.

84. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, et al. Induced hyperglycemia alters antithrombin III activity but not plasma concentration in healthy normal subjects. *Diabetes* 1987; 36:320-323.
85. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A, Marchi E, Barbanti M, Lefebvre P. Evidence for a hyperglycemia-dependent decrease of antithrombin complex formation in humans. *Diabetologia* 1990; 33:163-167.
86. Brownlee M, Vlassara H, Cerami A. Inhibition of heparin-catalyzed antithrombin III activity by non-enzymatic glycosylation: possible role in fibrin deposition in diabetes. *Diabetes* 1984; 33:532-535.
87. Vukovich TC, Scherthaner G. Decreased protein C levels in patients with insulin-dependent type I diabetes mellitus. *Diabetes* 1986; 35:617-619.
88. Ridker PM, Vaughan DE, Stampfer MJ, Manson JE, Hennekens CH. Endogenous tissue-type activator and risk of myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341:1165-1168.
89. Ridker PM, Hennekens CH, Stampfer MJ, Manson JE, Vaughan DE. Prospective study of endogenous tissue plasminogen activator and risk of stroke. *Lancet* 1994; 343:940-943.
90. Jansson JH, Olofsson BO, Nilsson TK. Predictive value of tissue plasminogen activator mass concentration on long-term mortality in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1993; 88:2030-2034.
91. García Frade LJ, de la Calle H, Torrado MC, Lara JI, Cuellar L, García Avello A. Hypofibrinolysis associated with vasculopathy in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Thromb Res* 1990; 59:51-59.
92. Huber K, Jorg M, Probst P, et al. A decrease in plasminogen activator inhibitor-1 activity after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty is associated with a significantly reduced risk for coronary restenosis. *Thromb Haemost* 1992; 67:209-213.
93. Borch-Johnsen K, Norgaard K, Hommel E, et al. Is diabetic nephropathy an inherited complication? *Kidney Int* 1992; 41:719-722.
94. Seaquist ER, Goetz FC, Rich S, Barbosa J. Familial clustering of diabetic kidney disease. Evidence for genetic susceptibility to diabetic nephropathy [see comments]. *N Engl J Med* 1989; 320:1161-1165.
95. Marre M, Jeunemaitre X, Gallois Y, et al. Contribution of genetic polymorphism in the renin-angiotensin system to the development of renal complications in insulin-dependent diabetes: Genetique de la Nephropathie Diabetique (GENEDIAB) study group. *J Clin Invest* 1997; 99:1585-1595.
96. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care* 1979; 2:120-126.
97. Jarret RJ, McCartney P, Keen H. The Bedford survey: ten year mortality rates in newly diagnosed diabetics, borderline diabetics and normoglycaemic controls and risk indices for coronary heart disease in borderline diabetics. *Diabetologia* 1982; 22:79-84.
98. Jarret RJ, Shipley MJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and cardiovascular disease-putative association via common antecedents; further evidence from the Whitehall Study. *Diabetologia* 1988; 31:737-740.
99. Fontbonne A, Eschwege E, Cambien F, et al. Hypertriglyceridaemia as a risk factor of coronary heart disease mortality of subjects with impaired glucose tolerance or diabetes. Results from the 11-year follow-up of the Paris Prospective Study. *Diabetologia* 1989; 32:300-304.
100. Barret-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, Edelstein SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo Study [published erratum appears in JAMA 1991; 265:3249. *JAMA* 1991; 265:627-631.
101. Barret-Connor E, Wingard DL. Sex differential in ischemic heart disease mortality in diabetics: a prospective population-based study. *Am J Epidemiol* 1983; 118:489-496.
102. Singer DE, Nathan DM, Anderson KM, Wilson PW, Evans JC. Association of HbA1c with prevalent cardiovascular disease in the original cohort of the Framingham Heart Study. *Diabetes* 1992; 41:202-208.

103. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994; 43:960-967.
104. Mattock MB, Morrish NJ, Viberti G, Keen H, Fitzgerald AP, Jackson G. Prospective study of microalbuminuria as predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes* 1992; 41:736-741.
105. Neil A, Hawkins M, Potok M, Thorogood M, Cohen D, Mann J. A prospective population-based study of microalbuminuria as a predictor of mortality in NIDDM. *Diabetes Care* 1993; 16:996-1003.
106. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarret RJ, Keen H. Coronary-heart-disease risk and impaired glucose tolerance. The Whitehall Study. *Lancet* 1980; 1:1373-1376.
107. Morrish NJ, Stevens LK, Head J, Fuller JH, Jarret RJ, Keen H. A prospective study of mortality among middle-aged diabetic patients (the London Cohort of the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics) I: Causes and death rates. *Diabetologia* 1990; 33:538-541.
108. Uusitupa M, Siitonen O, Pyorala K, et al. The relationship of cardiovascular risk factors to the prevalence of coronary heart disease in newly diagnosed type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1985; 28:653-659.
109. Donahue RP, Orchard TJ. Diabetes mellitus and macrovascular complications. An epidemiological perspective. *Diabetes Care* 1992; 15:1141-1155.
110. Head J, Fuller JH. International variations in mortality among diabetic patients: the WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetics. *Diabetologia* 1990; 33:477-481.
111. Geerlings W, Tufveson G, Brunner FP, et al. Combined report on regular dialysis and transplantation in Europe, XXI, 1990. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6 (Suppl 4):5-29.
112. UK Prospective Diabetes Study. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes (UKPDS38). *BMJ* 1999; 317:708.
113. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Diabetes and decline in heart disease mortality in US adults. *JAMA* 1999; 281: 1291-1297.
114. National Cholesterol Education Program. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-421.
115. Wingard DL, Barrett-Connor EL, Scheidt-Nave C, McPhillips JB. Prevalence of cardiovascular and renal complications in older adults with normal or impaired glucose tolerance or NIDDM: a population-based study. *Diabetes Care* 1993; 16:1022-1025.
116. Haffner SM, Stern MP, Hazuda HP, Mitchell BD, Patterson JK. Cardiovascular risk factors in confirmed prediabetic individuals: does the clock for coronary heart disease start ticking before the onset of clinical diabetes? *JAMA* 1990; 263:2893-2898.
117. Salomaa V, Niemelä M, Miettinen H, Ketonen M, Immanen-Räihä P, Koskinen S, et al. Relationship of socioeconomic status to the incidence and prehospital, 28-day, and 1 year mortality rates of acute coronary events in the FINMONICA myocardial infarction register study. *Circulation* 2000; 101:1913.
118. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-234.
119. Kuusisto J, Mykkanen L, Pyorala K, Laakso M. NIDDM and its metabolic control predict coronary heart disease in elderly subjects. *Diabetes* 1994; 43:960-967.
120. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease: An update. *Hypertension* 2001; 37:1053-1059.
121. Sowers JR. Hypertension in type 2 diabetes: update on therapy. *J Clin Hypertens* 1999; 1: 41-47.
122. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease: *Op. cit.*

123. Gress TW, Nietop FJ, Shahar E, et al: Hipertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. Atherosclerosis risk in communities study. *N Eng J Med* 2000; 342:905-912.
124. Adler AI, Stratton IM, Neil HAW et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:412-419.
125. Sowers JR, Epstein M, Frohlich ED. Diabetes, hypertension and cardiovascular disease: *Op. cit.*
126. Tarif N, Bakirs GI. Pharmacologic treatment of essential hypertension. En: Johnson R, Freehally J, editores. Principles of nephrology. London: Mosby & Co; 2001:1-12.
127. The diabetes control and complications trial research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993; 329:977-986.
128. Bakris GL, Williams M, Dworkin L, et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:646-661.
129. Bakris GL. Microalbuminuria: what is it? Why is it important? What should be done about it? *J Clin Hypertens* 2001; 3:99-102.
130. Parking HH. Microalbuminuria in essential hypertension and diabetes mellitus. *J Hypertens* 1996; 14:S89-S94.
131. Bakris GL, Sowers JR. Microalbuminuria en la diabetes: La mira está puesta en la reducción del riesgo cardiovascular y renal. *Current Diabetes Reports* 2002; 6:457-461.
132. American Diabetes Association clinical practice recommendations 2001 [No authors listed] *Diabetes Care* 2001; 24 (suppl 1):S1-S133.
133. The seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Jama* 2003; 289:2560-2572.
134. National High Blood Pressure Education Program. The sixth report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1997; 157:2413-46.
135. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomized trial. *Lancet* 1998; 351:1755-1762.
136. Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2003; 361:2005-2016.
137. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerotic Prevention Study. *JAMA* 1998; 279:1615-1622.
138. Pfeffer M, Sacks F, Lemuel A, et al. Cholesterol and recurrent events: a secondary prevention trial for normolipidemic patients. *Am J Cardiol* 1995; 76:98C-106C.
139. LIPID Research Study Group. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. *JAMA* 1984; 251:365-374.
140. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383-1389.
141. Cui Y, Blumenthal RS, Flaws JA: Non-high density lipoprotein cholesterol level as a predictor of cardiovascular disease mortality. *Arch Intern Med* 2001; 161:1413-1419.
142. Garg A, Grundy SM. Management of dyslipidemia in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; 13:153-169.
143. O'Rourke RA, Yaneza L, Alviar CL, Mercado R. Hot topic: Should low density lipoprotein cholesterol, non-high-density lipoprotein choles-

- terol or apolipoprotein B be the current primary target of lipid-lowering therapy? http://cardiology.accessmedicine.com/hurst/public/ex_contents/edl_toc_date200211.html
144. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, Keane WF, Mitch WE, Parving H-H, et al. Effects of Losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345:861-869.
 145. Parving H-H, Lehnert H, Brochner-Mortensen J, Gomis R, Andersen S, Arner P, et al. The effect of Irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345:870-878.
 146. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.
 147. Tuomilehto J, Lindström J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-50.
 148. Eriksson J, Lindström J, Valle T, et al. Prevention of type II diabetes in subjects with impaired glucose tolerance: the Diabetes Prevention Study (DPS) in Finland: study design and 1-year interim report on the feasibility of the lifestyle intervention programme. *Diabetologia* 1999; 42:793-801.
 149. Pan XR, Li GW, Hu YH, et al. Effects of diet and exercise in preventing NIDDM in people with impaired glucose tolerance: the Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20:537-44.
 150. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STOP-NIDDM randomized trial. *Lancet*, 2002; 359: 2072-2077.
 151. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: Results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators [No authors listed]. *Lancet* 2000; 355:253-259.
 152. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, et al. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(7):888-892.
 153. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE study and MICRO-HOPE substudy. Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. [No authors listed] *Lancet* 2000;355(9200):253-9.
 154. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al, for the LIFE study group. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359:995-1003.
 155. Gerstein H, Yusuf S, et al. Diabetes reduction approaches with ramipril and rosiglitazone medications. Disponible en: <http://www.fhs.mcmaster.ca/pubrel/dream.htm>, investigación en curso.
 156. Pi-Sunyer X, Mezitis NH, Levin PA. Nateglinide and valsartan in impaired glucose tolerance outcomes research. Disponible en: <http://diabetes.mdmercy.com/research/navigator.html>.

4

Dislipidemias: factor de riesgo

Sergio González López¹, Clara Saldarriaga Giraldo², Nicolás I. Jaramillo Gómez³

INTRODUCCIÓN

La aterosclerosis es una enfermedad casi tan antigua como el hombre. Su existencia se ha comprobado en momias egipcias que datan de 5000 años a.C. La aterosclerosis empieza muy temprano en la vida de los seres humanos, tanto que en los primeros años de existencia (infancia y juventud) es normal tener una especie de lesión aterosclerótica llamada «estría grasa», que luego constituirá la llamada «estría fibrosa»; dependiendo de cada individuo y de su medio ambiente y hábitos alimenticios, estas lesiones intravasculares pueden seguir progresando, convirtiéndose una verdadera lesión ateromatosa obstructiva. Es tan precoz el inicio de esta enfermedad que en estudios post mortem de los soldados combatientes de las divisiones armadas de los Estados Unidos en la guerra de Corea, de un promedio de edad de 21 años, hace ya 50, se encontró

enfermedad aterosclerótica coronaria visible hasta en un 75% de ellos.

Múltiples factores pueden iniciar la aterosclerosis como enfermedad, mantenerla y hacerle progresar hasta llevarla a sus manifestaciones clínicas fatales.

Uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de la aterosclerosis es la dislipidemia, ya sea la que cursa con colesterol total elevado, colesterol HDL bajo o triglicéridos altos, al igual que colesterol LDL alto, lipoproteína (a) elevada o una combinación de estos.^{1,2}

No cabe duda de que la hipercolesterolemia tiene una relación directa con la enfermedad y su consecuencia mortal. Hoy nadie discute acerca del efecto benéfico que se obtiene sobre la morbilidad y mortalidad cardiovascular al disminuir los niveles de colesterol.

De esta manera surge el interrogante sobre cuáles niveles de colesterol total

¹ Médico internista cardiólogo, especialista en métodos no invasivos

² Médica general

³ Médico internista cardiólogo, especialista en métodos no invasivos y hemodinamia

o de colesterol LDL son los normales o seguros, es decir ¿cuáles serían los niveles que permitirían descartar el colesterol como componente en la génesis de la placa ateromatosa? Este valor no se ha determinado aún y no se sabe si se podrá encontrar algún día la respuesta exacta a esta pregunta; por tal razón quizá sea mejor agruparlos en niveles de riesgo y no de normalidad, como es la sugerencia del panel de expertos en el documento que se gestó en mayo de 2001 y que se conoce como las guías del ATP III.³

En las consideraciones de estas guías, la recomendación sobre el colesterol total es mantenerlo debajo de 200 mg/dl; sin embargo, el 30% de los pacientes con enfermedad coronaria (EC) y/o infarto agudo de miocardio (IAM), tenían cifras de colesterol total por debajo de éstas; entonces surgen dos interrogantes: Primero: ¿cuál nivel de colesterol total los hubiera protegido del evento coronario? Esto desde la perspectiva de la prevención primaria. Y la segunda pregunta se plantea desde el punto de vista de prevención secundaria ¿Cuál es el nivel real luego de ocurrido el evento, que los protegerá de un nuevo accidente? ¿Tal vez 180 mg/dl o 160 mg/dl, o incluso 140 mg/dl? La respuesta no se tiene aún, en parte porque la era moderna de la medicina es muy joven y estamos dando los primeros pasos.

Puede calcularse que el universo tiene 13.700 millones de años de existencia y la aparición del *homo sapiens* sobre la tierra se dio hace unos 300.000 mil años. La medicina como arte apareció hace poco y mucho más recientemente la medi-

cina científica; por tal razón y hasta dentro de algunas décadas, más serán los interrogantes sobre el tema que las mismas teorías probadas.

Virchow descubrió el colesterol en las placas ateromatosas de las arterias hace solo 147 años;¹ esto muestra lo reciente del camino que estamos transitando por lo que sólo disponemos de unas guías que orientan al personal médico para que los pacientes puedan disfrutar de unos años más de calidad en su vida.

Los rangos de «normalidad» (que en las guías se establecen como rangos ideales) en las cifras de colesterol han cambiado; esto, a medida que el conocimiento científico, con el advenimiento de la medicina basada en la evidencia, ha demostrado que los riesgos aumentan cuando los niveles sanguíneos del colesterol total y el colesterol LDL se encuentran en ciertos valores. Es así como en nuestros libros de medicina constituidos como textos de referencia en la enseñanza médica, se registraban valores de colesterol total «normales» de 260 mg/dl como límite superior y de 220 mg/dl como límite inferior válido para el año de 1982, mientras que en la actualidad las recomendaciones están guiadas por el último aporte del ATP III y obviamente estos valores han bajado de forma ostensible.³

Definitivamente no existe el conocimiento científico basado en la evidencia que logre determinar de forma categórica cuál es el nivel de colesterol que nos permita obtener el rótulo de normal. Es entonces recomendable por

ahora la agrupación en rangos según riesgo, guías propuestas por el ATPIII.³

Todos los estudios, iniciando por los básicos experimentales, pasando por los genéticos basados en especímenes de patología y los clínicos y ahora los epidemiológicos tan en boga con sus características de doble ciego, al azar y multicéntricos, han permitido mostrar claramente el papel primario de las lipoproteínas en la aterogénesis, al igual que el papel de la reducción de las concentraciones del colesterol total y del colesterol LDL, en el impacto de la acumulación de partículas de colesterol en la íntima de las arterias.

Las medidas tendientes a reducir el colesterol plasmático se han constituido en pilar fundamental en la práctica de la cardiología preventiva y este accionar preventivo tanto primario como secundario, ha logrado un impacto inmenso ya que la mortalidad por enfermedad coronaria en Estados Unidos ha logrado disminuirse en 50%, en las dos últimas décadas.³

Los esfuerzos para bajar las cifras plasmáticas de colesterol, incluyendo dieta, ejercicio, cirugías y tratamiento farmacológico, logran retardar la progresión de la placa ateromatosa e incluso promueven regresión, aunque no de forma importante en cuanto al tamaño de la placa, pero sí impactante en el resultado final de la reducción de los eventos clínicos.

El impacto que se obtiene sobre la placa ateromatosa se basa en que al obtenerse la disminución del colesterol cir-

culante, la actividad de los macrófagos, que son los constituyentes principales de las células espumosas, se disminuye, volviéndose este centro pobre en acumulación de ésteres de colesterol, lo que se traduce en una placa más estable, con menos vulnerabilidad a la exposición de las fuerzas de cizallamiento y por lo tanto, una menor posibilidad de ruptura; al mismo tiempo, al reducirse la concentración de colesterol total y haber menos partículas de LDL disponibles para oxidación, el endotelio mantiene más su integridad metabólica y funcional.^{1, 2, 4, 5}

No queda entonces ninguna duda de que bajar los niveles de colesterol total y colesterol LDL se refleja en una reducción del riesgo de enfermedad cardiovascular, principal causa de morbilidad y mortalidad en todo el mundo. Duplica la incidencia del cáncer, y en Colombia, a pesar del momento violento por el cual atravesamos, esta enfermedad ha logrado nuevamente, desde 1999, escalar el primer lugar de mortalidad (Estadísticas DANE, 1999).

FISIOPATOLOGÍA

El colesterol es una sustancia lipídica que se encuentra en las membranas de las células; es precursor de los ácidos biliares y las hormonas esteroideas; está en la sangre en diferentes partículas conteniendo lípidos y proteínas (lipoproteínas), de las cuales se han aislado tres clases en sangre: lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) Y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Existe otro tipo de lipoproteínas intermedias en-

tre VLDL Y LDL, las IDL, que se incluyen en la cuantificación de las LDL. Las lipoproteínas de baja densidad (LDL) son los mayores transportadores de colesterol en plasma y el mayor agente causal de la enfermedad coronaria. En la mayoría de las personas la hipercolesterolemia se atribuye a dietas altas en grasa, una susceptibilidad individual poco entendida y genes modificadores.⁴

Las LDL constituyen del 60 al 70% de colesterol sérico total y contienen una sola apolipoproteína llamada apo-B ó B100. El LDL es además, la mayor lipoproteína aterogénica que se ha identificado como blanco de la terapia para disminuir el colesterol.³

Las HDL son el 20-30% del colesterol total. Las apolipoproteínas de las HDL son Apo A-I y Apo AII. Los niveles de colesterol HDL están inversamente relacionados con el riesgo de enfermedad coronaria, y la evidencia indica que en altos niveles protegen contra el desarrollo de aterosclerosis; sin embargo, los niveles bajos de HDL a menudo reflejan la presencia de otros factores aterogénicos.⁶

Las VLDL son proteínas ricas en triglicéridos y contienen 10-15% del colesterol sérico total. Las mayores apolipoproteínas de VLDL son apo-B 100, apo Cs (C-I, CII, CIII) y apo E. Las VLDL se producen en el hígado y son las precursoras de las LDL; algunas formas de VLDL, especialmente sus remanentes, parecen promover aterosclerosis, en forma similar a las LDL. Estos remanentes consisten en VLDL

parcialmente degradadas que presentan altas cantidades de colesterol.

Existe una cuarta clase de lipoproteínas, los quilomicrones, que son también lipoproteínas ricas en triglicéridos que se forman en el intestino a partir de la grasa de la dieta y aparecen en sangre después de una comida abundante en grasa. Las apolipoproteínas de los quilomicrones son las mismas de las VLDL excepto que presentan apo B-48 en lugar de apo B-100. Los quilomicrones parcialmente degradados, llamados remanentes de quilomicrones, probablemente tienen algún potencial aterogénico. Los triglicéridos y diglicéridos no digeridos formados en la luz intestinal son muy solubles y atraviesan con facilidad la membrana de los enterocitos en donde son captados por el retículo endoplásmico liso y recombinados para formar nuevos triglicéridos y algunos son degradados hacia ácidos grasos y glicerina. Una vez formados los triglicéridos reconstruidos se agregan al interior del retículo endoplásmico y después en el aparato de Golgi formando glóbulos que contienen colesterol y fosfolípidos, que posteriormente son absorbidos y sintetizados. Además, el retículo endoplásmico sintetiza también pequeñas cantidades de apolipoproteínas que cubren la superficie de cada glóbulo. El aparato de Golgi los excreta por exocitosis hacia los espacios basolaterales de la célula desde donde pasan al canal linfático y entonces reciben la denominación de quilomicrones. La apoproteína B es esencial para la exocitosis de los quilomicrones ya que proporciona un medio de adherencia a la membrana celular.⁶

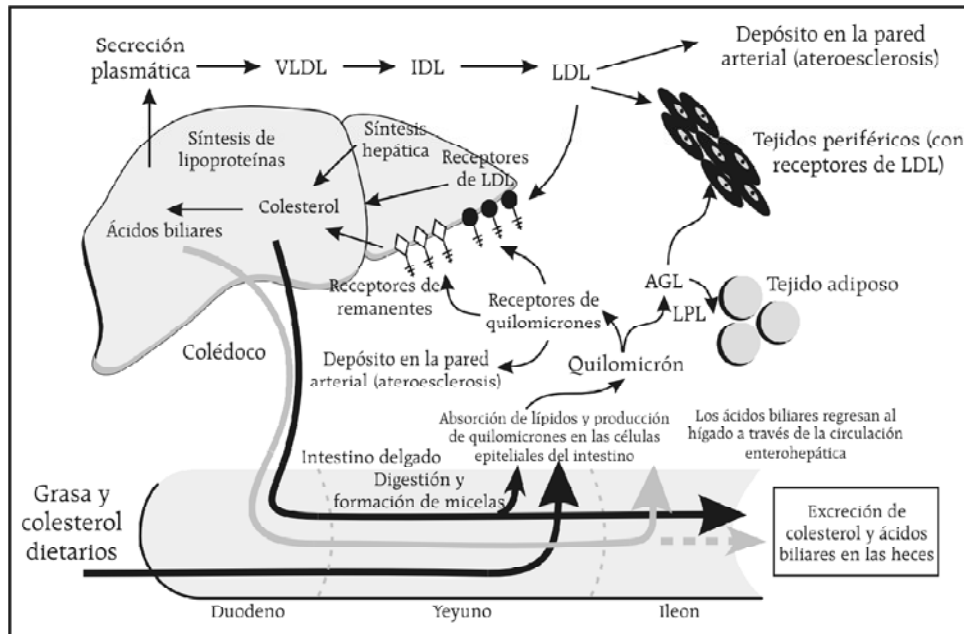


Figura 1. Ciclo del colesterol: Se observa la interacción de la molécula del colesterol con sus receptores a nivel hepático y periférico (adipocito), su transporte y circulación enterohepática.

La concentración sérica de colesterol depende de su síntesis y catabolismo, procesos en los que el hígado juega un papel fundamental. El primer paso de esta compleja secuencia de fenómenos es la secreción de proteínas de muy baja densidad (VLDL) desde el hígado hacia el torrente sanguíneo. Las VLDL son muy ricas en triglicéridos, aunque también contienen pequeñas partículas de ésteres de colesterol. Cuando estas partículas VLDL llegan a los capilares del tejido adiposo o del músculo, son intervenidas por la lipoproteína lipasa mediante un proceso que extrae la mayor parte de los triglicéridos, y deja una molécula resultante denominada lipopro-

teína de densidad intermedia (IDL) que pierde parte de su contenido en triglicéridos e incrementa el de ésteres de colesterol, mientras retiene dos de las tres apoproteínas (B 100 y E) que se hallaban presentes en la molécula VLDL original. El hígado capta rápidamente alrededor del 50% de la IDL recién formada mediante un transportador mediado por receptores, que además de ser responsables de la unión de la IDL a la membrana del hepatocito, reconocen tanto la apoproteína B-100 como la apoproteína E. Sin embargo, recibe el nombre de receptor LDL porque también participa en la depuración hepática de LDL.

Los hepatocitos reciclan la IDL para generar nuevamente VLDL y las partículas de IDL que no son captadas por el hígado sufren otro proceso metabólico por el que pierden gran parte de los triglicéridos que aún quedaban en ellas y la apoproteína E, dando lugar a las LDL ricas en colesterol. Parecen existir dos mecanismos encargados de extraer las LDL del plasma, uno dependiente del receptor LDL y otro que implica una vía independiente. El primer paso de este proceso consiste en la unión de LDL a receptores de membranas plasmáticas que se encuentran en regiones conocidas como invaginaciones cubiertas. Después de la unión, estas invaginaciones cubiertas que tienen LDL unida al receptor se internalizan y forman vesí-

culas revestidas por membrana que emigran al interior de la célula para fundirse con los lisosomas en donde el receptor se disocia de la LDL que es degradada por acción enzimática. El colesterol intracelular así liberado influye en tres procesos diferentes 1) suprime la síntesis de colesterol en el interior de la célula inhibiendo la actividad de la 3-hidroxi-3metilglutaril (3 HMG) Co A reductasa, que es la enzima limitadora de la velocidad de esta vía de síntesis 2) el colesterol activa la enzima acil-coenzima A-colesterolaciltransferasa promoviendo la esterificación y depósito del exceso de colesterol y 3) el colesterol suprime la síntesis de receptores de LDL. De esta manera se protege la célula frente a la acumulación excesiva de colesterol. (Figura 2)

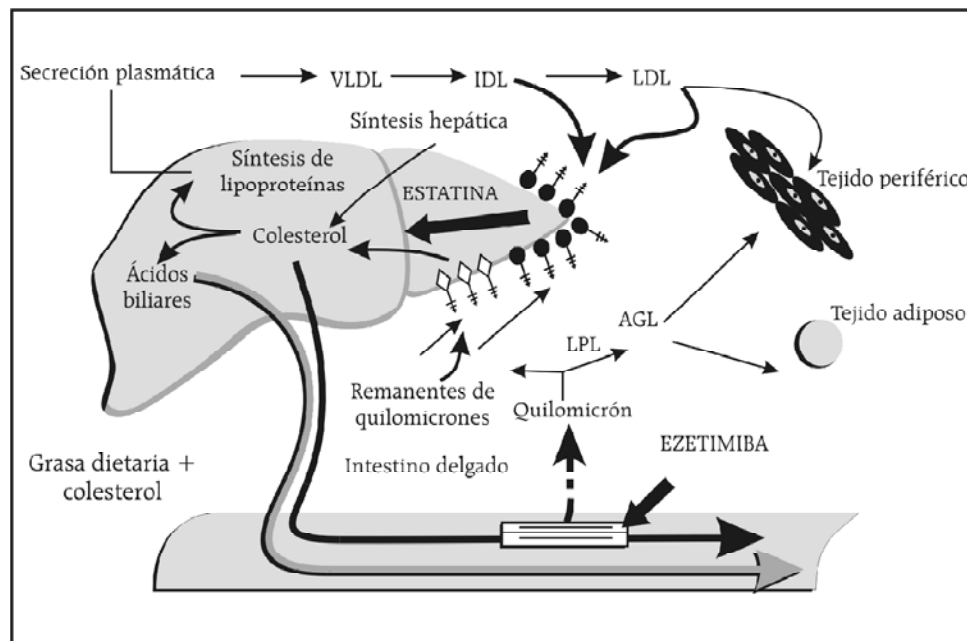


Figura 2. Sitios de bloqueo farmacológico del metabolismo del colesterol

Papel de las LDL en la aterogénesis

El papel de las LDL en la aterogénesis ha sido demostrado en las enfermedades genéticas en las que las LDL se encuentran marcadamente aumentadas en ausencia de otros factores de riesgo.⁶ Cuatro tipos de enfermedades monogénicas elevan los niveles de LDL alterando la actividad de los receptores hepáticos de LDL:

1. La hipercolesterolemia familiar fue el primer desorden monogénico que mostró causar niveles elevados de colesterol, encontrándose como defecto principal en la hipercolesterolemia familiar un déficit de los receptores de LDL, con más de 600 mutaciones identificadas del gen LDLR en pacientes con esta enfermedad. Se debe tener en cuenta, además, que una de cada 500 personas es heterocigota por lo menos en una de estas mutaciones, produciéndose entonces la mitad de los receptores, lo que lleva a un incremento en los niveles de LDL de 2 a 3 veces, mientras que en los homocigotos el incremento es de 6 a 10 veces los niveles normales, y se dan aterosclerosis severa y muerte en edades tempranas.^{6, 7}
2. Las deficiencias de los transportadores de las lipoproteínas causan incremento en la absorción y síntesis de LDL, por ejemplo, mutaciones en el gen APOB-100 que codifica la apolipoproteína B-100, reduce la unión de la apolipoproteína B-100 a los receptores de LDL y disminuye la eliminación plasmática de LDL. Una de 1000 personas es heterocigota para esta mutación.
3. Entidades que aumentan los niveles séricos de LDL :
 - a. La sitosterolemia, una rara enfermedad autosómica. Resulta de la pérdida de genes que codifican dos transportadores que se unen al ATP, ABC G5 y ABCG8, que actúan en conjunto para exportar el colesterol a la luz intestinal disminuyendo la absorción de colesterol
 - b. La hipercolesterolemia autosómica recesiva, una enfermedad extremadamente rara (prevalencia < 1 caso por 10 millones de personas). Su causa molecular es la presencia de defectos en una proteína adaptadora hepática que se encarga de eliminar los LDL del receptor hepático.⁶
4. La administración de una dieta enriquecida en grasas saturadas puede inducir en animales una aterosclerosis severa.⁶

COLESTEROL LDL: MARCADOR DE UNA NUEVA ERA EN LA ENFERMEDAD CORONARIA

Los ATP I y ATP II identificaron las LDL como el blanco principal de la terapia hipolipemiente y el ATP III continúa haciendo énfasis en este postulado. Esta designación se basa en una gran variedad de evidencia observacional y experimental lograda durante varias décadas de estudios en animales, poblaciones, genética, patología y clínica. Muchos de los estudios iniciales cuantificaban so-

lamente el colesterol total, pero la mayoría del colesterol se encuentra formando las LDL; de esta forma, la fuerte relación que se ha encontrado entre el colesterol total y la enfermedad coronaria, implica las LDL como un factor de riesgo poderoso.⁷⁻¹²

Los estudios epidemiológicos que incriminan los niveles altos de colesterol LDL como aterogénicos se iniciaron con el estudio Framingham,⁷ el MRFIT¹³ y el LRC,¹⁴ encontrando una relación directa entre los niveles de colesterol LDL o colesterol total y la aparición de enfermedad coronaria en los hombres y mujeres que previamente no la tenían. La misma relación se encontró en pacientes con enfermedad coronaria para la recurrencia de eventos coronarios; así, cualquier nivel de colesterol mayor de 100 mg/dl parece ser aterogénico. La prevalencia de niveles elevados de colesterol en la población de los Estados Unidos explica el alto riesgo de desarrollar enfermedad coronaria durante la vida, que se ha calculado en 49% de prevalencia en los hombres y 32% en las mujeres.^{15, 16}

Los estudios en diferentes poblaciones revelan que quienes presentan altos niveles de colesterol tienen más aterosclerosis y enfermedad coronaria que aquellos con niveles menores,¹⁷ ya que personas que migran de regiones donde los niveles de colesterol sérico son bajos a lugares donde son altos, muestran incrementos en los niveles de colesterol que se acompañan de una mayor incidencia de enfermedad coronaria.¹⁶

La relación positiva entre el colesterol sérico y el desarrollo del primer episodio o los ataques subsecuentes de enfermedad coronaria se observa en un amplio rango de niveles de colesterol LDL; así, entre más alto sea el nivel mayor es el riesgo.^{18,19} Los primeros estudios prospectivos sugerían que el riesgo de enfermedad coronaria se estabilizaba con niveles bajos de colesterol, pero esta evidencia ha sido controvertida por los grandes estudios que muestran que sólo poblaciones que mantienen niveles muy bajos de colesterol sérico (colesterol total < 150 mg/dl o colesterol LDL < 100 mg/dl) durante toda la vida presentan ausencia de enfermedad coronaria sintomática.¹⁹

El poder de las LDL para causar enfermedad coronaria se ha ilustrado claramente en los individuos con formas genéticas de hipercolesterolemia, en los que se presenta aterosclerosis avanzada y enfermedad coronaria prematura aún en ausencia de otros factores de riesgo, proporcionando la mayor evidencia de que el colesterol LDL es una lipoproteína aterogénica poderosa.^{20, 21}

Por lo tanto, los niveles de colesterol LDL < 100 mg/dl se consideran óptimos por estar asociados con bajo riesgo de enfermedad coronaria; los niveles de colesterol LDL entre 100-129 mg/dl se consideran subóptimos porque presentan potencial de generar aterosclerosis; cuando el colesterol LDL se encuentra entre 130-159 mg/dl la aterogénesis ocurre a una velocidad significativa y cuando es mayor de 160 mg/dl se acelera marcadamente. Esta observación se ha

confirmado por la relación linear existente entre niveles de colesterol y presencia de enfermedad coronaria en las diferentes poblaciones estudiadas.²²

La relación entre niveles altos de LDL y desarrollo de la enfermedad coronaria debe verse como un proceso de múltiples etapas, que comienza relativamente temprano en la vida, con la lesión incipiente denominada la estría grasa y que consiste en acumulación de macrófagos a nivel de la íntima endotelial. El segundo paso es la formación de placas fibrosas en las que hay colágeno sobre una placa rica en monocitos llenos de colesterol derivado de las LDL en su interior; posteriormente encontramos el acúmulo extracelular de lípidos acompañados de la inclusión de células musculares lisas con la subsiguiente formación de placas inestables que pueden erosionarse o romperse formando trombos intracoronarios que causan los síndromes coronarios agudos. Los niveles altos de LDL se asocian con presencia de placas maduras que, por la evidencia reciente, son el sustrato de las

placas que se tornan inestables; de esta forma el hecho de disminuir los niveles de colesterol LDL estabiliza la placa y previene la recurrencia de los eventos coronarios. Por esto, si queremos abordar la dislipidemia desde una perspectiva de salud pública, el disminuir los niveles de LDL en etapas tempranas de la vida para disminuir la formación de la placa se puede convertir en un argumento racional que nos permita intervenir a este nivel.²³

Quizás la mayor evidencia acerca del beneficio de disminuir los niveles del colesterol LDL lo han aportado los estudios clínicos. Muchos se han llevado a cabo durante la última década, y han llevado a uno de los mayores avances de la medicina moderna, especialmente por los resultados obtenidos en los realizados con los inhibidores de la HMGCoA reductasa. Los hallazgos clínicos se ilustran en la tabla 1 donde se muestran los resultados para incidencia de enfermedad coronaria y mortalidad, antes y después de la aparición de las estatinas, en los cuales la reducción de LDL fue el mayor resultado.

INTERVENCIÓN	NÚMERO ESTUDIOS	NÚMERO PACIENTES	PACIENTES AÑO	PORCENTAJE REDUCCIÓN COLESTEROL	INCIDENCIA ENFERMEDAD CORONARIA	PORCENTAJE CAMBIOS MORTALIDAD
CIRUGIA	1	421	4.084	22	-43	-30
SECUESTRANTE	3	1992	14491	9	-21	-32
DIETA	6	1200	6356	11	-24	-21
ESTATINAS	12	17405	89123	20	-30	-29

Fuente: Gordon DJ.

Tabla 1. Adaptada del metanálisis de Gordon ²³

El estudio de la arquitectura de las placas en las coronarias también ha contribuido a fortalecer la evidencia del beneficio de disminuir el colesterol LDL mediante los estudios angiográficos que se han llevado a cabo y que muestran una tendencia favorable.²⁴

En cuanto al pronóstico de sufrir eventos coronarios mayores: en estudios recientes realizados con estatinas se ha

demostrado que disminuyen la enfermedad coronaria en hombres, mujeres, pacientes sanos y con enfermedad coronaria, diabéticos, hipertensos, jóvenes y viejos, sin importar los niveles de colesterol. Los beneficios para cada subgrupo se pueden apreciar en el metanálisis realizado por el panel del ATP III³ (Tabla 2) y mediante el análisis de los estudios de prevención secundaria CARE y LIPID.^{25, 26}

CARACTERÍSTICA	SUBGRUPO	N	MEDIA RR	95% INTERVALO CONFIANZA	P	ESTUDIOS
GÉNERO	Hombre	21651	32%	26-36%	0.759	AFCAPS, POSCH, CARE, LIPID, PLAC1, 4S, CCAIT
	Mujer	4147	34%	20-45%		
EDAD	Joven	19119	33%	27-39%	0.514	AFCAPS, POSCH, CARE, LIPID, PLAC1, 4S, CCAIT, WOSCOPS, CARE, LIPID
	Viejo	16549	30%	24-36%		
HIPERTENSIÓN	No	14623	33%	25-39%	0.068	AFCAPS, POSCH, CARE, LIPID, VAHIT
	Sí	8520	22%	12-31		
FUMADOR	No	18343	23%	16-30%	0.075	AFCAPS, POSCH, CARE, LIPID, VAHIT, WOSCOPS, Newcastle, CCAIT
	Sí	12193	32%	25-39%		
DIABETES	No	25147	27%	21-32%	0.596	AFCAPS, POSCH, CARE, LIPID, VAHIT, 4S
	Sí	2443	331%	17-42%		
COLESTEROL	Bajo	14180	27%	20-34%	0.480	POSCH, Upjohn, WOSCOPS, CARE, LIPID
	Alto	7519	32%	22-40%		
LDL	Bajo	11715	29%	22-36%	0.012	AFCAPS, POSCH, CARE, LIPID, VAHIT, WOSCOPS, Helsinki
	Alto	16071	40%	35-45%		
HDL	Bajo	16739	33%	27-38%	0.865	AFCAPS, POSCH, CARE, LIPID, VAHIT, WOSCOPS, Helsinki
	Alto	17021	34%	28-39%		
TG	Bajo	10791	30%	22-38%	0.567	AFCAPS, POSCH, CARE, LIPID, VAHIT, WOSCOPS, Helsinki
	Alto	12192	27%	20-34%		

Tabla 2. Reducción del riesgo de enfermedad coronaria por subgrupos²⁴

Absolutamente todos los estudios realizados con intervención farmacológica han demostrado que con la disminución de los niveles del colesterol total y LDL se obtiene siempre, sin duda alguna, una reducción de la morbimortalidad cardiovascular, inclusive al referirse a medicamentos tan antiguos como el atromid-S y el probucol. Las resinas de intercambio contribuyen de alguna manera a los resultados, y las estatinas, obviamente, están ahora en la cima como los más potentes y seguros reductores del colesterol, demostrando que además de su efecto benéfico cardiovascular contribuyen a reducir la mortalidad total, al llevar a una menor incidencia de cáncer y de otras enfermedades no cardiovasculares.^{25,26}

A continuación encontramos los estudios más importantes que comprueban que el colesterol es la mayor causa de esta enfermedad, y que la reducción de las cifras séricas de esta sustancia disminuye la frecuencia de muerte y eventos coronarios no mortales.³

1. POSCH (Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias). La cirugía de "bypass" ileal parcial indujo reducción sostenida del colesterol plasmático y disminuyó la mortalidad por enfermedad coronaria. En este estudio que tuvo 838 pacientes, desde 1990, y con seguimiento prolongado (9,7 años) se encontró una reducción de 35% del punto final combinado (muerte cardiovascular o infarto de miocardio no fatal), y además reducción en la necesidad de cirugía de revascularización, o angioplastia coronaria.²⁷
2. FATS (Familial Atherosclerosis Treatment Study). En este análisis se utilizó niacina + colestipol, y lovastatina + colestipol vs control, y se logró una reducción del LDL e incremento del HDL -32% y +43%, y -46% y +15%, logrando reducir también la morbimortalidad cardiovascular ($p < 0,01$), y la incidencia de eventos clínicos en el 73%. Se inició en 1990 con 146 pacientes.²⁸
3. EXCEL (Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin), el cual incluye el seguimiento de 8.245 pacientes durante un año. Se reportó que con el consumo de 80 mg al día de lovastatina hubo reducción de 40% del LDL, reafirmando su eficacia y seguridad.²⁹
4. MAAS (Multicenter Anti-Atheroma Study): éste se inicia en 1994 con 381 pacientes con enfermedad coronaria, para tomar 20 mg al día de simvastatina durante 4 años. El medicamento fue seguro y redujo 31% el LDL, además se demostró que pudo retardar la progresión de la ateromatosis por angiografía.³⁰
5. 4S (Scandinavian Simvastatin Survival Study). En el momento se considera como un estudio clásico. Con 4.444 pacientes, y 5 años de seguimiento, demostró una reducción de la morbimortalidad de un 30%, además disminuyó la mortalidad total, la mortalidad cardiovascular, el infarto de miocardio fatal y no fatal, la incidencia de revascularización, la incidencia de angina de pecho, la incidencia de enfermedad cardiovascular y de soplos carotídeos como ha-

llazgo de novo y la claudicación de piernas. El seguimiento a 8 años demostró que el beneficio se mantiene. Hubo reducción del 25% en el colesterol total, de 35% en el LDL, de 10% en los triglicéridos, e incremento del 8% en el HDL.³¹

6. PLAC I y II. (Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries). En él se incluyeron 559 pacientes, con seguimiento durante 3 años mediante cateterismo cardíaco antes y después del tratamiento. Aunque están pendientes los resultados angiográficos, se logró reducción del riesgo de eventos coronarios en 55%, de muerte en 40% y de infarto no fatal en 67%.³²
7. WOSCOPS (West Scotland Coronary Prevention Study), en el cual se usó pravastatina 40 mg al día en 6.595 pacientes, con seguimiento durante 5 años. Se disminuyó el colesterol total en 20% y el LDL en 26% y se redujeron los eventos coronarios en 31%, infarto de miocardio no fatal en 31%, y muerte cardiovascular en 32%.³³
8. REGRESS (Regression Growth Evaluation Statin Study). Éste se realizó mediante el uso de la angiografía coronaria y la ecografía de las carótidas para la medición de la íntima. Se incluyeron 885 pacientes con seguimiento durante 2 años. La pravastatina demostró que reduce la progresión de la aterosclerosis coronaria, y el número de eventos cardiovasculares.³⁴
9. CARE (Cholesterol and Recurrent Events) se realizó con pravastatina 40 mg al día y seguimiento durante 5 años. Se encontró una disminución del colesterol LDL en un 32%, con lo que hubo reducción del punto final primario en un 24%; adicionalmente se obtuvo un 31% menos incidencia de ECV y un 35% de reducción en eventos coronarios mayores.²⁵
10. CCAIT (Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial). Seguimiento por 2 años de 331 pacientes, con lovastatina, realizando angiografía coronaria. Se demostró que la lovastatina reduce la progresión de la enfermedad y evita la aparición de nuevas lesiones.³⁵
11. CIS (Multicenter Coronary Intervention Study). Se siguieron 254 pacientes con simvastatina hasta 40 mg al día. Hubo una reducción del LDL de un 35%, y se retardó la progresión de la enfermedad coronaria.³⁶
12. LCAS (Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study). Con fluvastatina 40 mg al día, seguidos por 2 años con angiografía, se demostró que la fluvastatina retarda la progresión de la aterosclerosis coronaria.³⁷
13. AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study). Seguimiento de 5.608 personas durante 5,2 años con lovastatina, en prevención primaria. Se demostró reducción del riesgo de eventos coronarios, tanto en hombres como en mujeres, incluso con niveles altos de lípidos así como con niveles "promedio". La lovastatina disminuyó el LDL 25%, los TG 18%, e incrementó el HDL 6%.³⁸

14. LOCAT (Lopid Coronary Angiographic Trial). Seguimiento a 2 años con angiografía en pacientes con HDL bajo ($HDL < 42$), con gemfibrozil 1.200 mg al día. Se demostró que las IDL ricas en TG son predictivas de la progresión angiográfica, y que la única substracción "protectora" es el HDL₃. También fue predictor de progresión el incremento de LDL.³⁹
15. LIPID (Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease). Estudio de 9.014 pacientes que se siguieron a 6,1 años en prevención secundaria. Hubo reducción del riesgo de muerte en un 22%, de evento coronario fatal en un 24%, de infarto de miocardio en un 29%, necesidad de cirugía de RVM en un 22% y de angioplastia en un 19%. También se observó menor tasa de hospitalización y ECV, destacando que en todos los rangos de niveles de colesterol se produjeron beneficios.²⁶
16. BECAIT (Bezafibrate Coronary Atherosclerosis Intervention Trial). Seguimiento de 81 pacientes con angiografía durante 5 años, con bezafibrato 600 mg al día. Se demostró que se puede retardar la progresión de la aterosclerosis coronaria. Se obtuvo disminución de los TG 46% e incremento del HDL₃ en 9%; también se corroboró que con el tratamiento las LDL migran a ser cada vez menos pequeñas.⁴⁰
17. VA-HIT (Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial). Se usó gemfibrozil 1.200 mg al día en prevención secundaria, en 2.531 pacientes, seguidos por 5,1 años, en pacientes que tenían HDL bajo, demostrándose una reducción en la muerte coronaria de un 22% y de infarto no fatal en un 23%. Los TG disminuyeron 31%, y el HDL subió 6%. En el subestudio "Stroke" se disminuye en un 31% la ocurrencia de ECV, 59% del ICT y 65% la necesidad de endarterectomías carótideas.⁴¹
18. MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering). Durante 16 semanas se siguieron 3.086 pacientes con síndrome coronario agudo, que tomaron atorvastatina 80 mg al día, desde las primeras 96 horas de ingreso a la clínica, llamando la atención que la media del LDL de los enfermos era sólo de 124 mg/dL y que no se logró reducción estadísticamente significativa del punto final primario combinado (muerte, infarto de miocardio, paro cardíaco o isquemia recurrente).⁴²
19. HPS (Heart Protection Study). Éste implicó el seguimiento a 5 años de 20.536 pacientes, todos con enfermedad endovascular (enfermedad coronaria, o ECV o enfermedad arterial periférica), la mitad de los cuales recibió simvastatina en forma aleatoria y la otra mitad recibió placebo sin tener en cuenta la cifra de colesterol con que iniciaron el estudio. La simvastatina disminuyó el punto final primario combinado en 25%. Se disminuyó la necesidad de endarterectomía y de cirugía de revascularización de las extremidades inferiores. Es muy importante saber que los pacientes con cifras "promedio" de

colesterol tuvieron también un beneficio significativo, como el grupo con LDL de 116 y colesterol total de 193 mg/dL que podrían considerarse "normales". Además, se demostraron conclusiones favorables en los octogenarios y en mujeres. El riesgo de mialgia, miopatía y rhabdomiolisis fue semejante con placebo. Así, este estudio demostró que no existe "umbral" de cifras de colesterol total y LDL para la enfermedad endovascular, lo que amplía mucho el rango de pacientes en riesgo y por lo tanto el número de pacientes que se beneficiarían con tratamiento con estatinas (en este caso simvastatina), lo que incluiría todo tipo de enfermedades endovasculares.⁴³

RECOMENDACIONES DEL ATP III³

La reunión del ATP III continúa con la mayoría de los enunciados del ATP II, modificando sin embargo algunos aspectos que vale la pena resaltar. Se debe, inicialmente, evaluar, ya no el riesgo relativo sino el riesgo absoluto de sufrir infarto agudo de miocardio y/o muerte por enfermedad coronaria. Los niveles de lípidos y su manejo depende del nivel de riesgo asignado a cada persona individual. Así, el nivel de riesgo se dividió en 3: riesgo alto, moderado y bajo. En muchos casos los factores de riesgo permiten calcular el riesgo global directamente, pero en otros es necesario calcularlo mediante las tablas de Framingham, clasificándolo según la posibili-

dad de sufrir un evento adverso cardiovascular en una proyección a 10 años. De esta manera el riesgo alto indica posibilidad de tener un evento coronario en 10 años de 20% o más, el riesgo moderado de 10 a 20%, y riesgo bajo menor, del 10% en 10 años.

Riesgo alto (enfermedad coronaria o equivalente)

- Enfermedad coronaria: historia de infarto de miocardio, angina de pecho, cirugía de revascularización, angioplastia coronaria. Ahora también hacen parte de este grupo la diabetes mellitus y la enfermedad aterosclerótica no coronaria. El riesgo es tan alto en este grupo de pacientes que amerita manejo idéntico al aplicado para la prevención secundaria. Sufrir diabetes mellitus equivale en riesgo a haber tenido un evento coronario. Por esta razón, tanto la enfermedad como tal (diabetes), como los niveles de lípidos y presión arterial en ellos justifican atención especial y manejo agresivo y estricto.

Riesgo moderado (múltiples factores de riesgo: 2 o más), de los siguientes

- Edad: hombres > 45 años, y mujeres > 55 años.
- Hábito de fumar
- Hipertensión arterial
- Niveles bajos de HDL (< 40 mg/dL)
- Historia familiar de enfermedad coronaria prematura.

Riesgo bajo (1 factor de riesgo o ninguno)

La búsqueda de anormalidades en el perfil lipídico se inicia a los 20 años de edad y se realiza cada 5 años. Se anota que si los TG son mayores de 400 mg/dL, el LDL no puede ser calculado sino medido directamente. Deben además buscarse las causas más comunes de dislipidemias secundarias (hipotiroidismo, síndrome nefrótico, hepatopatía obstructiva, disfunción renal).

Los niveles "óptimos" de los lípidos serían: LDL < 100 mg/dL, HDL > 40 mg/dL y TG < 150 mg/dL.

Manejo de los pacientes, según su riesgo y nivel de colesterol LDL

- Alto riesgo y LDL > 130 mg/dL: se inicia tratamiento medicamentoso simultáneamente con cambios en el estilo de vida (TLC por sus siglas en inglés: buscar el peso ideal, incremento de la actividad física y dieta adecuada). Si el LDL está entre 100 y 130 mg/dL se inician cambios del estilo de vida y pudiera empezarse manejo medicamentoso hipolipemiante según el concepto del médico tratante. Si el LDL es menor de 100 mg/dL, sólo se recomienda estilo de vida saludable.

Otros conceptos nuevos son:

- Recomendación del uso del ácido acetilsalicílico para grupos de pacientes con riesgo intermedio (y obviamente también para aquellos con riesgo alto).

- El fumar cigarrillo es realmente ya un factor de riesgo.
- La detección de niveles séricos de lípidos se inicia a edades más tempranas (desde los 20 años de edad).
- Se insiste más en la pesquisa y en el manejo del "síndrome dismetabólico", y en la recomendación de usar más la medición de la circunferencia de la cintura que el índice de masa corporal. Ya en nuestro medio se han realizado estudios en la población para conocer la prevalencia del síndrome; es así como en el 2002 se realizó el "Estudio de prevalencia de síndrome metabólico en una población urbana de Medellín-Colombia" por Nicolás Jaramillo, Yolanda Torres de Galvis, Alexis Llamas y colaboradores, encontrando una prevalencia para el síndrome metabólico de 14,7%, situada por debajo de lo descrito en dos estudios previos realizados en Colombia, lo mismo que en la estadística publicada por NHANES III, en donde se encuentra en un 23%.³ La razón de esta discrepancia radica en los métodos utilizados para definir el síndrome metabólico, al igual que la forma no aleatorizada que fue usada por el grupo de Nicolás Jaramillo y colaboradores en la convocatoria de la población estudiada.^{44, 45}

ÚLTIMOS ADELANTOS EN LA INVESTIGACIÓN DE LAS DISLIPIDEMIAS

A pesar de que el nivel recomendado de colesterol LDL en prevención secundaria

ría es menor de 100 mg/dl, la investigación continúa girando en torno a la pregunta de si se logran mayores beneficios con niveles menores de colesterol LDL respecto a mortalidad y aparición de nuevos eventos coronarios; es así como en el estudio de evaluación de pravastatina o atorvastatina en el infarto de miocardio, publicado recientemente,⁴⁶ comparan dos regímenes de tratamiento con estatinas en dos intensidades diferentes (altas dosis vs dosis estándar) para la prevención de eventos cardiovasculares, logrando con las altas dosis de atorvastatina un nivel promedio de colesterol LDL de 62 mg/dl, comparado con 95 mg/dl con la dosis estándar de pravastatina.

Entre los pacientes recientemente hospitalizados por síndromes coronarios agudos el régimen intensivo de tratamiento resultó en menor riesgo de muerte por todas las causas. A pesar de que se ha demostrado que las dosis estándar de estatinas son benéficas, este estudio demuestra que entre mayor sea la reducción del colesterol LDL, mayores son los beneficios clínicos.⁴⁶ Este beneficio no sólo se ha sugerido en este estudio ya que en el estudio de protección del corazón⁴³ se mostró que el tratamiento con estatinas lograba una reducción en 40 mg/dl de LDL respecto al tratamiento con placebo, acompañándose de una reducción del 25% en eventos cardiovasculares.

En la actualidad se están realizando 15 estudios con diferentes dosis de estatinas para apoyar esta evidencia. La reducción en los eventos clínicos al brindar tratamiento intensivo fue evi-

dente desde los primeros treinta días después de iniciar la terapia y el beneficio continuó durante el tiempo de seguimiento, lo que sugiere que a pesar de las recomendaciones del ATP III se deben lograr niveles cada vez menores de colesterol LDL en los pacientes que han presentado síndromes coronarios agudos.

El estudio ALLIANCE fue diseñado para demostrar la seguridad y efectividad de dosis altas de estatinas y la reducción de eventos cardiovasculares en los pacientes con enfermedad coronaria. El estudio aleatorizó 2.442 pacientes con enfermedad coronaria a recibir un régimen agresivo de tratamiento comparado con el tratamiento usual (estatinas + dieta + modificaciones del estilo de vida). Los pacientes recibieron dosis progresivas de atorvastatinas hasta 80 mg/dl para lograr disminuir las LDL hasta 80 mg/dl. Los puntos a evaluar fueron muerte por causas cardiovasculares, hospitalizaciones por angina o necesidad de cirugía de revascularización, encontrando una disminución del 17% en eventos primarios y 47% en eventos secundarios comparado con el tratamiento usual, sin observar incremento en los efectos adversos de las estatinas, como aumento de los niveles de las aminotransferasas, miopatía o rabdomiolisis.^{47, 48, 49}

En la búsqueda de valores cada vez mejores, en donde no sólo las cifras de LDL sean afectadas de forma negativa sino que la lipoproteína HDL esté siendo estimulada positivamente, algunos estudios han aportado recientemente un conocimiento que podría cambiar la forma de tratamiento.

Es así como en el estudio HATS (HDL Atherosclerosis Treatment Study)⁵⁰ en donde se hizo la combinación de simvastatina y niacina, al igual que en el estudio llevado a cabo por Insull y colaboradores con el medicamento Advicor® que es combinación de lovastatina y niacina ER,⁵¹ se demostró una condición en donde se detuvo prácticamente la progresión de la enfermedad aterosclerótica y se redujeron los eventos clínicos en los pacientes con enfermedad coronaria, bajando el riesgo coronario en mayor medida que cuando sólo se bajan las cifras del LDL. En ambos estudios se obtuvieron reducciones de LDL de un 46%, incrementos en el HDL de un 29% y reducciones de los triglicéridos de un 38%; todas estas respuestas fueron dosis dependientes y aditivas. Estos resultados se acompañaron de un buen nivel de seguridad y de tolerancia por la combinación en pacientes tanto con como sin diabetes mellitus.

La combinación de medicamentos como Simvastatina + ezetimiba comparada con la atorvastatina ha mostrado resultados superiores en la disminución de los niveles de LDL (-59,4% vs -52,5% $P < 0,01$) pero paralelo a este resultado se ha hecho evidente además un incremento en las HDL, lo que hace esta combinación muy interesante.⁵²

Con respecto a los estudios realizados entre las diferentes estatinas, se ha venido observando que con la simvastatina a una dosis máxima de 80 mg se obtienen niveles más altos de HDL que cuando se usa la atorvastatina, en pacientes que presentan síndrome metabólico. Esto haría

que la combinación entre la ezetimiba con una estatina estuviera mejor representada por la simvastatina, dados los resultados sobre las cifras del HDL, como se mostró en el estudio CHES, en pacientes que reúnan los criterios de síndrome metabólico; es éste un campo para ser evaluado en estudios especialmente diseñados para contestar esta pregunta.⁵³

En la búsqueda de nuevas y más potentes medicaciones la rosuvastatina, Crestor® es la que ha logra mayores reducciones en la relación LDL/HDL al compararla con atorvastatina. Este medicamento parece ser muy efectivo para disminuir el colesterol, es bien tolerado y no se han reportado elevaciones significativas de las transaminasas, aunque se establece un llamado de atención con respecto a las interacciones cuando se está usando simultáneamente en pacientes anticoagulados con warfarínicos.^{54, 55, 56}

Sin embargo, en el análisis comparativo de efectos adversos entre las diferentes estatinas, la tasa de proteinuria muestra que la rosuvastatina en dosis de 40 mg presenta un 4% y a los 80 mg presenta 12% de proteinuria, comparada con el porcentaje más alto que produce la simvastatina que es del 4% a una dosis de 20 mg.

En cuanto a la tasa de hematuria, la dosis de 40 mg de rosuvastatina produce un 10%; al subir la dosis a 80 mg el porcentaje se va hasta el 12%, comparado con la misma tasa de hematuria producida por la dosis de 80 mg de simvastatina. Estas observaciones indican precaución en el uso de nuevas medicaciones y que se debe esperar prudentemente estu-

dios de seguridad y de tolerancia en el inmediato futuro.⁵⁷

Estudios recientes de casos y controles han tratado de establecer la edad para iniciar tratamiento de las dislipidemias en niños con hipercolesterolemia familiar. Evaluaron el grosor de la íntima en las arterias carótidas encontrando que éste se incrementa cinco veces más rápido que en los controles, con una velocidad promedio de 0,005 mm/año. Los investigadores, basados en que estos cambios se inician antes de la pubertad, plantean la necesidad de iniciar estatinas desde la infancia. Se están realizando estudios con pravastatina en niños; se esperan los resultados para la aprobación por parte de la FDA.^{58, 59}

También se ha estudiado el uso de estatinas en patologías como la falla cardíaca, independientemente del origen (isquémico o no isquémico), de los niveles de colesterol LDL y la presencia o no de aterosclerosis, basándose en las propiedades del medicamento que mejoran la función endotelial, inhiben las citoquinas inflamatorias potenciando la síntesis de óxido nítrico, la recuperación de la función autonómica y la disminución del remodelamiento cardíaco. Las reservas que aún se tienen para la utilización de las estatinas en los pacientes con falla cardíaca están basadas en la reducción que produce en los niveles de la coenzima Q10 y disminución de la tolerancia al ejercicio; sin embargo, los estudios han demostrado que la terapia con estatinas se asocia con incremento en la sobrevida sin necesidad de trasplante cardíaco, dismi-

nución en la mortalidad por todas las causas (11% en los que recibieron estatinas y 18% en el grupo control).^{60, 61}

La aféresis del colesterol LDL también se ha evaluado en pacientes con enfermedad coronaria establecida angiográficamente con hiperlipoproteíнемia LDL e hipercolesterolemia refractaria a dieta y medicamentos. Al comparar el efecto a largo plazo de la aféresis de colesterol los investigadores encontraron que los niveles de LDL eran significativamente más bajos que los niveles iniciales; sin embargo, algunos pacientes presentaron un efecto de rebote regresando a los niveles previos a las 24 horas. Los investigadores postulan que a pesar de este fenómeno, a largo plazo la disminución de los niveles de LDL refleja disminución de la actividad aterogénica.⁶²

La lactancia se ha asociado en algunos estudios con mejores perfiles lipídicos en la adolescencia y se supone que protege contra la enfermedad cardiovascular en la vida adulta. En 1982 se inició un estudio que comparó los perfiles lipídicos de niños alimentados con leche materna vs aquellos alimentados con leche de fórmula y se encontró una disminución del 14% de las LDL, las APOB y la proteína C reactiva en el primer grupo cuando alcanzaban la adolescencia. Otros estudios epidemiológicos han demostrado disminución de la presión arterial y la resistencia a la insulina en el grupo que recibió leche materna, planteando la hipótesis de la nutrición infantil como clave en el desarrollo de aterosclerosis.^{63, 64}

Recientemente el Colegio Americano de Médicos presentó sus guías para el manejo de los pacientes con diabetes tipo 2, recomendando las estatinas en la prevención secundaria de la enfermedad cardiovascular y para la prevención primaria de las complicaciones macrovasculares en todos los pacientes tipo 2. El medicamento se debe suministrar en dosis moderadas. Aún no existe evidencia de cuál estatina es mejor en los pacientes diabéticos pero todas son muy seguras y no requieren controles rutinarios de enzimas hepáticas ni musculares.⁶⁵⁻⁶⁷

El National Heart, el Lung and Blood Institute, la American College of Cardiology Foundation y la American Heart Association autorizaron una publicación dirigida por el Dr Grundy, quien preside el Comité coordinador del programa nacional de educación en colesterol ATP, "Implications of recent clinical trials for National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines", donde se analizan los 5 últimos trabajos clínicos que salieron luego de la publicación de las recomendaciones del ATP III en el 2001. En esta publicación, se revisan los resultados y las implicaciones del manejo del colesterol. Los cambios de estilo de vida permanecen como la modalidad esencial en el manejo clínico. Estos trabajos confirman el beneficio de usar terapia para bajar el colesterol en pacientes de alto riesgo, de conformidad con la meta dada por el ATP III de bajar el LDL a valores menores de 100 mg/dl. Los estudios apoyan la inclusión de pacientes con diabetes en la categoría de alto riesgo y confirman el beneficio de la terapia de

bajar el colesterol LDL en esos pacientes. También se confirma el beneficio en los pacientes de edad avanzada de bajar los niveles del LDL.

Las recomendaciones mayores para modificar las notas de pie de página del algoritmo de tratamiento del ATP III son las siguientes: Personas de alto riesgo, la recomendación para la meta del nivel de LDL es 100 mg/dl, pero cuando el riesgo es muy alto una meta de niveles de LDL de 70 mg/dl es una opción terapéutica, es una estrategia clínica razonable en la base de la evidencia de trabajos clínicos disponibles. Esta opción terapéutica se extiende incluso a pacientes con un muy alto riesgo quienes tienen un nivel sanguíneo base de LDL de 100 mg/dl.

Sin embargo, cuando se trata de un paciente de alto riesgo con altos niveles de triglicéridos o bajos niveles de HDL, la recomendación es dar una combinación de fibrato o de ácido nicotínico con una droga que baje los niveles de LDL. Para personas de moderado riesgo, la recomendación de la meta es de 130 mg/dl de LDL, pero una meta de 100 mg/dl de LDL es una opción terapéutica basándose en la evidencia de los nuevos estudios. La última opción se extiende inclusive a personas de moderado alto riesgo con valores de base de 100 a 129 mg/dl de LDL. Cuando la terapia medicamentosa para bajar el LDL es empleada en personas de alto riesgo o en personas de moderado alto riesgo, se aconseja que sea lo suficientemente intensa para lograr alcanzar al menos un 30% a 40% de reducción de los niveles de LDL. Además, algunas personas de alto riesgo o de riesgo moderadamente alto quienes tienen

factores de riesgo en el estilo de vida (obesidad, sedentarismo, triglicéridos elevados, bajo HDL o síndrome metabólico) son candidatos para cambios del estilo de vida para así modificar los fac-

tores de riesgo. Finalmente, para personas en categoría de bajo riesgo los estudios clínicos recientes no modifican la meta y los puntos definidos para la terapéutica medicamentosa.⁶⁸

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ross R, Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell. *Science* 1973; 180:1332.
2. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 1976; 295:369-420.
3. National Cholesterol Education Program. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Bethesda, Md: National Heart, Lung and Blood Institute; 2002. NIH Publication 02-5215. *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
4. Ross R, Harker L. Hyperlipidemia and atherosclerosis. *Science* 1976; 193:1094.
5. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242.
6. Ross R, Fuster V. The pathogenesis of atherosclerosis. En: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. Atherosclerosis and coronary artery disease. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996: 441-462.
7. Dawber TR, Moore FE, Mann GV. Measuring the risk of coronary heart disease in adult population groups: II. Coronary heart disease in the Framingham study. *Am J Public Health* 1957;47:4.
8. Pasternak R. Adult Treatment Panel II vs Adult Treatment Panel III: what has changed and why? *Am J Cardiol* 2002; 89:3C-7C.
9. Gotto AM Jr, Kuller LH. Eligibility for lipid-lowering drug therapy in primary prevention: how do the Adult Treatment Panel II and Adult Treatment Panel III guidelines compare? *Circulation* 2002; 105:136-139.
10. National Heart, Lung and Blood Institute. NCEP Issues Major New Cholesterol Guidelines. Bethesda, Md; May 15, 2001. www.nhlbi.nih.gov/guidelines
11. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, et al. AHA Guidelines for primary prevention of cardiovascular disease and stroke: 2002 update: Consensus panel guide to comprehensive risk reduction of adult patients without coronary or other atherosclerotic vascular diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002; 106: 388-391.
12. Wilson PWF, D'Angostino RB, Levy D. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
13. Stamler J, Wentworth T, Neaton JD. For the MRFIT study group. Is relationship between serum cholesterol and risk of death from coronary artery heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screeners from the MRFIT. *JAMA* 1986; 256:2823-8.
14. Lipid research clinic program. The lipid research clinic coronary primary prevention trial results I: reduction of coronary heart disease. *JAMA* 1984;251: 231-54.
15. Lloyd DM, Larson MG, Beiser A. Life time risk of developing coronary artery disease. *Lancet* 1999; 353: 89-92.
16. McHill H Jr. Introduction to the geographic pathology of atherosclerosis. *Lab Invest* 1968; 18: 465-7.

17. Katchalski T, Agmon A. Atherosclerosis and related factors in immigrants to Israel. *Circulation* 1960;22:675-79
18. Law NR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quick does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308:367-72.
19. Law NR, Wald NJ, et al. Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study. *BMJ* 1994; 308: 363-6.
20. Brown MS, Goldstein JL. A receptor mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science* 1986; 232: 34-47.
21. Wald NJ, Strategy to reduce cardiovascular disease by more than 80%. *BMJ* 2003; 326(7404):1419.
22. Grundy SM. Cholesterol lowering trials: a historical perspective. Evaluation of clinical trials evidence. New York: Marcel Dekker Inc. 2000;1:329.
23. Gordon DJ. Cholesterol lowering reduces mortality: the statins. En: Grundy SM, ed. Cholesterol lowering trials: a historical perspective. Evaluation of clinical trials evidence. New York: Marcel Dekker Inc. 2000; 299-311.
24. Sacks FM, Tonkin AM, Sheperd J, Braunwald E, et al. Effects of pravastatin on coronary disease events in subgroups defined by coronary risk factors. The prospective pravastatin pooling project. *Circulation* 2000; 102: 1893-900.
25. Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. Cholesterol and recurrent events (CARE Study). *Am J Cardiol* 1991; 68: 1436-1446.
26. LIPID Study Group. Long-term Intervention with pravastatin in ischemic disease. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
27. Buchwald H, Varco RL, Matts JP, et al. Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias (POSCH study). *N Engl J Med* 1990; 323: 946-955.
28. Brown G, Alberts JJ, Fisher LD, et al. Familial Atherosclerosis Treatment Study (FATS Study). *N Engl J Med* 1990; 323: 1289-1298.
29. Bradford RH, Shear CL, Chremos AN, et al. Expanded Clinical Evaluation of Lovastatin (EXCEL Study). *Am J Cardiol* 1990; 66: 44B-55B.
30. MAAS Investigators. Multicenter Anti-atheroma Study (MAAS Study). *Lancet* 1994; 344: 633-638.
31. Johannesson M. The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S Study). *Am J Cardiol* 1998; 81: 333-334.
32. Crouse JR III, Byington RP, Bond MG, et al. Pravastatin Limitation of Atherosclerosis in the Coronary Arteries (PLAC II Study). *Am J Cardiol* 1995; 75: 455-459.
33. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. West of Scotland coronary prevention study. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia (WOSCOPS Study). *N Engl J Med* 1995;333:1301-1307.
34. Jukema JW, Bruschke AVG, van Boven AdJ, et al. Regression Growth Evaluation Statin Study (REGRESS). *Circulation* 1995;91:2528-2540.
35. Waters D, Higginson L, Gladstone P, et al. Canadian Coronary Atherosclerosis Intervention Trial (CCAIT Study). *Circulation* 1994;89:959-968.
36. Bestehirn HP, Rensing UFE, Roskemm H, et al. Multicenter coronary intervention trial (CIS). *Eur Heart J* 1997; 18:226-234.
37. Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, et al. Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS Study). *Am J Cardiol* 1997; 80: 278-286.
38. Downs JR, Beere PA, Whitney E, et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS Study). *Am J Cardiol* 1997; 80:287-293.
39. Syvanne M, Nieminen MS, Frick H, et al. Lopid coronary angiographic trial (LOCAT Study). *Circulation* 1998; 98:1993-1999.
40. Ruotolo G, Ericsson CG, Tettamanti C, et al. Bezafibrate coronary atherosclerosis intervention trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1648-1656.

41. Rubins HB, Robins SJ, Collins DM, et al. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial VA-HIT Study. *N Engl J Med* 1999; 341:410-418.
42. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Myocardial ischemia reduction with aggressive cholesterol lowering (MIRACL Study). *JAMA* 2001; 285:1711-1718.
43. Heart protection study collaborative group. MRC/BHF Heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
44. Jaramillo N, Llamas A, Torres de Galvis Y, et al. Estudio de prevalencia del síndrome metabólico en una población urbana; Medellín-Colombia. *Rev. Col. Cardiol.* 2003. Abstract.
45. Jaramillo N, Torres de Gálviz Y, Llamas A, et al. Resultados de la aplicación de la Escala de Framingham en la población del área de influencia de la Clínica Las Américas". *Rev. Col. Cardiol.* 2003. Abstract.
46. Cannon CP, Braunwald E, McCabe C, Rader D, Rouleau J, et al. The pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy-thrombolysis in myocardial infarction. *NEJM* 2004; 350:1495-1504.
47. Waters P, Brown V, et al. Aggressive lipid lowering therapy compared with angioplasty in stable artery disease. *NEJM* 1999; 341:70-6
48. Cannon CP, Braunwald E, Mc Cabe CH, et al. Comparison of intensive and moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504
49. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(9):1071-80.
50. Zhao XQ, Morse JS, Dowdy AA, et al. Safety and tolerability of simvastatin plus niacin in patients with lipoprotein cholesterol (HDL Atherosclerosis Treatment Study). *AMJ Cardiol* 2004; 93: 307-312.
51. Insull W Jr, McGverm ME, Schrott H, et al. Efficacy of extended-release niacin with lovastatin for hypercholesterolemia: assessing all reasonable doses with innovative surface graph analysis. *Arch Inter Med* 2004; 164(10):1121-7.
52. Ballantyne CM. Effect of ezetimibe coadministered with atorvastatin in 628 patients with primary hypercholesterolemia. A prospective, randomized, double-blind trial. *Circulation* 2003;107(19):2409-15
53. Ballantyne CM, Blazing MA, Hunninghake DB, et al. Effect on high-density lipoprotein cholesterol of maximum dose simvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia results of the comparative HDL: Efficacy and Safety Study (CHESS). *AM Heart J* 2003; 146(5):862-9.
54. Barry M. Rosuvastatin-warfarin drug interaction (correspondencia). *Lancet* 2004; 363:328.
55. Lancet. The station wars: Why Astra Zeneca must retreat. *Lancet* 2003; 362:1341.
56. Schuster H, Fox JC. Investigating cardiovascular risk reduction-the Rosuvastatin GALAXY Programme. Expert Opin Pharmacother 2004; May 5 (5):1187-200.
57. Newman CB, Palmer G, Silbershatz H, Szarek M. Safety of atorvastatin derived from analysis of 44 complete trials in 9,416 patients. *AM J Cardiol* 2003;92:670-676.
58. Wiegman A, de Groot E, Hutten BA, et al. Arterial intima-media thickness in children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Lancet* 2004; 363:369-370.
59. Raitakari OT. Arterial abnormalities in children with familial hypercholesterolemia. *Lancet* 2004; 363:342-343.
60. Horwich TB, MacLellan R, Fonarow GC. Statin therapy is associated with improved survival in ischemic and nonischemic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43:642-648.
61. American College of Cardiology. CRP, neutrophil levels may predict HF mortality risk. American College of Cardiology 2004 Scientific Sessions. Heart Wire - Heart failure: marzo 26, 2004. Disponible en: www.theheart.org.
62. Paul A, Ko KWS, Li L, Yechoor V, McCrory MA, et al. C-Reactive protein accelerates the pro-

- gression of atherosclerosis in apolipoprotein E – deficient mice. *Circulation* 2004;109:647.
63. Martin RN, Ness AR, Gunnell D, et al. Does breast feeding in infancy lower blood pressure in childhood, the avon longitudinal study of parents and children (ALSPAC). *Circulation* 2004; 109:(10): 1259-66.
64. Owen CE, Whinewp PH, Gilg JA, et al. Effect of breast feeding in infancy on blood pressure in later life: systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327:1189-1192.
65. Snow V, Aronson MD, Hornbake R, et al. For the clinical efficacy assessment subcommittee of the American College of Physicians. Lipid control in the management of type 2 diabetes mellitus: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004; 140:644-649.
66. Vijan S, Hayward RA. Pharmacologic lipid-lowering therapy in type 2 diabetes mellitus: Background paper for the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2004; 140:650-658.
67. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med* 2003; 138(7):593-602.
68. Grundy SM, Cleeman J I; Merz B N C, Brewer BH Jr, Clark LT, Hunninghake DB, et al for the Coordinating Committee of the National Cholesterol Education Program. Implications of Recent Clinical Trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Guidelines. *Circulation*. 2004;110:227-239

5

Colesterol HDL bajo y su efecto en el riesgo cardiovascular

Nicolás I. Jaramillo Gómez

La relación de los niveles de lipoproteína en plasma de HDL y el desarrollo de aterosclerosis prematura y enfermedad cardiovascular es compleja. Se ha establecido, sin embargo, que existe una relación independiente e inversa entre las concentraciones de colesterol HDL y el riesgo de enfermedad coronaria¹. Los niveles subnormales de HDL constituyen la forma más común de dislipidemia familiar ocurrida en grupos familiares con enfermedad coronaria.² Además, niveles de colesterol de HDL son una clave futura de las dislipidemias aterogénicas de la diabetes tipo 2, del síndrome metabólico y de las hiperlipidemias mixtas². Los análisis combinados de los datos obtenidos de 4 estudios prospectivos (Framingham, Heart Study, MRFIT, LRC primary prevention trial and LRC prevalence mortality follow-up study) re-

velan que el riesgo de enfermedad coronaria es elevado en un 3% para mujeres y 2% para hombres por cada 1 mg/dl de disminución de niveles de colesterol HDL.³

Datos obtenidos del Estudio 4S en cuanto a prevención secundaria utilizando simvastatina, mostraron la reducción de riesgos de eventos en cada cuartil de HDL⁴; datos similares del Heart Protection Study indican que el tratamiento con simvastatina reduce el riesgo en cada tercil de HDL (Figuras 1 y 2).⁵

Hallazgos en el Helsinki Heart Study, con gemfibrozil, indicaron que por cada 1% de incremento en HDL se predice una disminución del 3% en eventos coronarios, independientemente de los cambios obtenidos en los niveles en sangre de colesterol LDL (Figura 3)⁶.

Médico internista cardiólogo, especialista en métodos no invasivos y hemodinamia

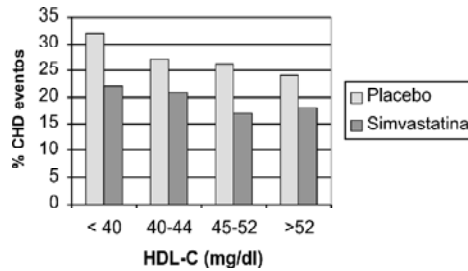


Figura 1

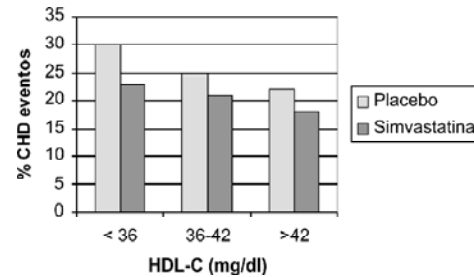


Figura 2

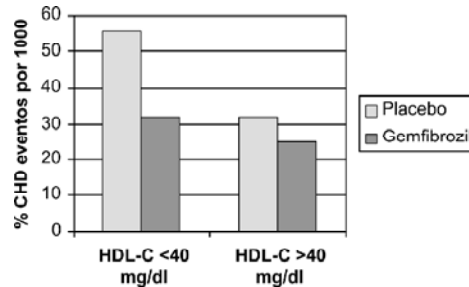


Figura 3

Corroborando los hallazgos de los estudios antes mencionados, el hecho de tener niveles de colesterol HDL (>65 mg/dl– 1.7 $\mu\text{mol/l}$) ha demostrado constituir una protección contra eventos cardiovasculares, como se vio en el Estudio de Framingham, aún incluso cuando los valores del colesterol LDL en sangre están elevados por encima de 160 mg/dl (4.1 $\mu\text{mol/l}$)^{1,3}

El papel de la aterosclerosis y su protección, asociada a los niveles de colesterol HDL, se ha venido estableciendo desde que el doctor Gordon y sus colaboradores propusieron, en 1977, una hipótesis en tal sentido⁷. Estudios recientes recalcan el papel de la inflamación como muy prominente en la vía común final

hacia la aterogénesis, y las partículas de colesterol HDL han sido ubicadas mediante su transporte reverso como un mediador de reducción de activación de esta inflamación en el ateroma, cumpliendo un papel protector por su remoción de las lipoproteínas aterogénicas desde las paredes de la arteria, limitando así una importante fuente del estímulo inflamatorio.⁸

El hallazgo y caracterización de un receptor HDL SRB-1 y un exportador de colesterol ABCA 1, han contribuido finalmente a aclarar el mecanismo molecular de protección por medio de este transporte de partículas de colesterol, denominado reverso. En este transporte de colesterol reverso, los tejidos

periféricos remueven su exceso de colesterol a través de puentes de ATP casetes transportador 1 (ABCA 1) hacia apolipoproteínas A1, pobremente cargadas de lípidos, formándose así la preB- HDL. La colesterol lecitin acetil-transferasa entonces, modifica el colesterol libre a éster de colesterol, convirtiendo la preB-HDL en una molécula madura esférica Alfa-HDL.

El colesterol HDL es transportado al hígado por dos vías: Primera vía, la entre-

ga directa al hígado a través de la interacción con el receptor limpiador, clase B, tipo I (SR-BI); y segunda vía, el éster de colesterol en el HDL es transferido por la proteína de transferencia éster colesterol (CETP) a una lipoproteína de muy baja densidad (VLDL) y lipoproteína de baja densidad (LDL) y es entonces devuelta al hígado a través del receptor LDL. El HDL es tomado por el hígado y excretado en forma de ácido biliar y colesterol, completándose así el proceso reverso de transporte del colesterol.⁹

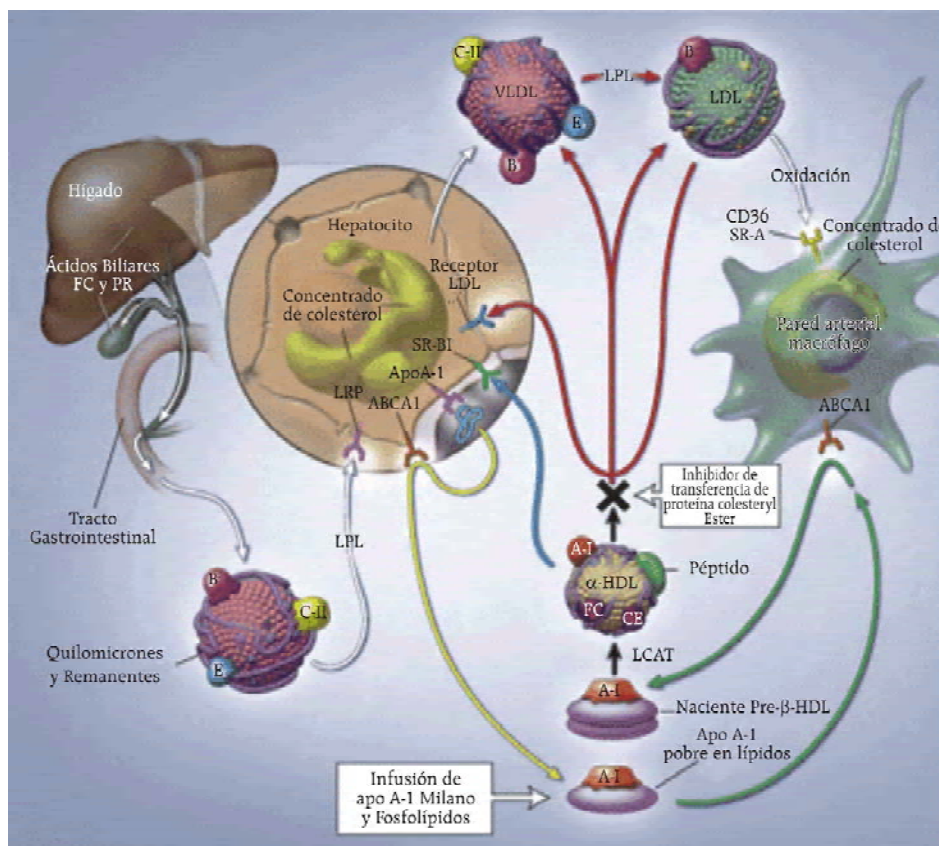


Figura 4. Modelo esquemático del transporte reverso del colesterol mediado por HDL, resultado en un incremento en el nivel de HDL plasmático

La historia de la ApoA-1 Milano: (Esta variante de la ApoA-1 fue descubierta por los doctores Cesare Sirtori y Guido Francheschini, de la Universidad de Milán, Italia. Fue detectada en un grupo familiar de italianos que presentaban valores de HDL muy bajos pero sin manifestaciones de enfermedad cardiovascular¹⁰. En los últimos años le ha dado un soporte a la teoría de la reducción de la aterosclerosis, ya que siendo la ApoA-1 Milano una variante inusual de la ApoA-1, puede ser más protectora que la misma ApoA-1 normal. Investigadores liderados por el doctor Prediman K Shah (Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA), mostraron que la inyección de ApoA-1 Milano reduce el contenido de lípidos y de inflamación de la lesión aterosclerótica, al mismo tiempo que detiene la progresión e incluso induce la regresión de la aterosclerosis en modelos animales.¹¹ En los últimos años un grupo liderado por el doctor Steven Nissen (Cleveland Clinic, OH) replica estos resultados en humanos. Usando técnicas como el ultrasonido intravascular, reportaron que con sólo cinco semanas de infusión de una versión recombinante de ApoA-1 Milano se produjo una modesta pero significativa regresión del 4% de la lesión aterosclerótica en 47 pacientes con enfermedad coronaria.¹²

El estudio anterior fue fundamental para que se volviera la mirada hacia el HDL, sugiriendo que al estimularlo podría devolver el proceso aterosclerótico. En el estudio recientemente desarrollado con la misma técnica de ultra-

sonido, conducido por el mismo doctor Nissen (**REVERSAL**), con altas dosis de estatinas que reducían el LDL, el logro fue detener la progresión de la aterosclerosis, pero no inducir una regresión¹³; de aquí se ha hecho esta consideración, que puede ser válida, en cuanto al papel de la LDL y el HDL, "El colesterol LDL es el culpable y está detrás de la acumulación del ateroma, pero no tiene papel en la remoción del colesterol, la cual es el trabajo del colesterol HDL"

Sin embargo, la contribución del colesterol HDL no se da sólo allí, sino que su acción va hacia la oxidación del colesterol LDL, ya que por medio de enzimas como la para-oxonasa ó fosfolipasa, que son transportadoras, se pueden hidrolizar lípidos proinflamatorios en la placa.¹⁴

El HDL no sólo hace labor de regresión de la placa ateromatosa por el mecanismo descrito anteriormente, sino que puede incluso enlentecer el progreso de la lesión por un decrecimiento selectivo de producción de moléculas de adhesión celular endotelial, las cuales facilitan la adquisición de las células dentro de las paredes de los vasos.¹⁵

Con haber logrado bajar el LDL se ha llegado a una reducción del 35% de eventos coronarios, lo que es un logro maravilloso, pero no se debe quedar ahí, se debe buscar cómo bajar el otro 65%; aquí es donde probablemente se ubica el concepto de manejo terapéutico para estimular los ascensos de niveles sanguíneos del colesterol HDL.

Como anteriormente se mencionó, los aumentos de los niveles bajos de HDL en individuos con alto riesgo de enfermedad cardiovascular constituyen uno de los objetivos de la terapéutica preventiva, tanto a nivel primario como secundario. Esto está claramente fundamentado en los resultados de estudios prospectivos como el Helsinki Heart Study y el Veterans Administration Low HDLC Intervention Trial (VA-HIT) donde se elevan en más del 11% y más del 6% respectivamente los niveles de colesterol HDL con el uso del gemfibrozil, hecho que se asoció con una muy significativa reducción de morbilidad cardiovascular.¹⁶ Datos en el campo de la prevención secundaria en hombres con niveles bajos de HDL y el uso de gemfibrozil, se encuentran en el estudio dirigido por Rubins y colaboradores, en donde un incremento de los niveles de HDL del 6%, al igual que una reducción del 31% de los triglicéridos, sin que se aprecien diferencias en los niveles del colesterol LDL, se tradujo en una reducción significativa del 24% en el punto primario, en un seguimiento a 5 años de los pacientes¹⁷

Cada 0,13% mmol/L (5 mg/dl) de incremento en el colesterol HDL, se asocia a una reducción significativa del 11% en el riesgo de eventos de enfermedad coronaria.¹⁸

Los estudios que utilizan estatinas tanto en prevención primaria como secundaria, tienen una gran dificultad para darle un soporte definitivo a los ascensos menores al valor protector. La ra-

zón de esta dificultad es la interpretación, ya que el beneficio definitivo, derivado de los incrementos relativos en HDL (< 106), y el beneficio dramático (+60%) de reducción en los niveles de la lipoproteína aterogénica APO B (contenida en las lipoproteínas ULDL, ULDL remanentes, IDL), crean confusión.

Para elucidar esto vamos a tratar de analizar un aspecto que ha llamado la atención en estudios donde se han usado estatinas para manejo primario y secundario, en los cuales se han demostrado beneficios significativos en morbilidad y mortalidad cardiovascular, en especial en pacientes que al inicio del estudio presentaban niveles bajos de colesterol HDL, a diferencia de los que lo han tenido en niveles altos.¹⁹ En el estudio Lipoprotein and Coronary Atherosclerotic Study (LCAS),²⁰ el subgrupo de pacientes con niveles bajos de HDL tenía mayores reducciones en la progresión angiográfica con el uso de fluvastatina que pacientes con altos niveles de colesterol HDL y que el grupo de niveles bajos de HDL, que no usó fluvastatina, mejoró la supervivencia libre de eventos, comparado con el grupo placebo.

A igual que el estudio LCAS, el Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)⁴ y el Air Force Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (Afcaps/Tex caps)¹⁹ demuestran que pacientes con bajos niveles de HDL tenían mayor reducción en la frecuencia de eventos clínicos que aquellos que tenían altos niveles de HDL.

Estudios clínicos que usan los fibratos como terapia han mostrado beneficio incluso en pacientes con niveles bajos de HDL. En el Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS),²¹ el fenofibrato redujo significativamente la progresión angiográfica en la población con bajos niveles de colesterol HDL. Por otro lado, volviendo a referenciar el estudio VA – HIT, el cual utilizó niveles bajos de HDL como criterio de inclusión, el tratamiento con gemfibrozil redujo significativamente los eventos clínicos, sin tener ningún efecto en los niveles de LDL. De tal modo se concluye claramente que con una potente terapéutica para lograr ascensos del nivel del HDL en pacientes con bajos niveles de base, se garantiza una buena protección cardiovascular.

Tratar de elevar el HDL para buscar niveles de protección se basa en los estudios prospectivos que ya hemos mencionado en repetidas ocasiones como son el Framingham y el Procarn, por el beneficio obtenido desde el punto de vista clínico con el incremento en las concentraciones del HDL. Como ha recomendado el panel de expertos, ATP III se busca, como mínimo, obtener un nivel de 40 mg/dl.²²

Con las opciones terapéuticas disponibles, la monoterapia con agentes lipolipemiantes corrientes parece demostradamente inapropiada para alcanzar el nivel deseado de 40 mg/dl o más incluso, al igual que la tendencia a obtener niveles tan bajos como 70 mg/dl en el colesterol LDL. El objetivo de los niveles de HDL ascenderá a valores tan altos como

80 mg/dl, alejándose así del rango de la característica aterogénica de los niveles bajos de 35 mg/dl de colesterol HDL. Las estatinas, en su uso clínico y como monoterapia, incrementan el HDL de forma modesta, desde un 3 a un 12%, con la ventaja de un marcado beneficio sobre los niveles del LDL y otros factores de riesgo lipídicos, sobre todo cuando se maneja el concepto de la lipoproteína no de alta densidad como factor de riesgo asociado con la apolipoproteína B.²³

Entre las estatinas con mejor efecto en el aumento de la HDL están simvastatina y rosuvastatina,²⁴ como se muestra en el Estudio STELLAR²⁵

Como alternativa surge una terapia asociada, que incluye el uso de agentes moduladores de lípidos con mecanismos distintos en pro de una mejor complementación. De esta manera, el uso de estatinas en bajas dosis junto con fibratos es aditivo, y es aquí donde debemos resaltar las recomendaciones del ATP III acerca del uso concomitante de estos dos agentes, ya que su prescripción simultánea tiene que ser evaluada de forma muy cuidadosa, según se desprende de los reportes de casos²⁶⁻²⁸ en los que se han producido rabdomiolisis y falla hepática y renal con este tipo de combinación. El panel de expertos recomienda pues su uso de manera cautelosa, teniendo siempre en cuenta los posibles efectos secundarios que han llegado a ser catastróficos, recomendando un seguimiento seriado de las enzimas musculares (creatina fosfoquinasa). Sin embargo, y a pesar de estos hechos, no

recomiendan evitar su uso conjunto de manera absoluta ya que la incidencia de miopatía significativa es baja. Cuando de estatinas aisladas se trata hay una ocurrencia del 0,1% pudiendo llegar hasta un 2-3% con el uso adicional de fibratos, de tal modo que al momento de sopesar la relación riesgo/beneficio en el paciente con enfermedad aterosclerótica coronaria, las tendencias se inclinan hacia el tratamiento combinado²⁹⁻³² observándose que pueden obtenerse marcadas elevaciones (>20%) en las cifras de HDL.

Sin embargo, utilizando el ácido nicótico como estimulador de niveles de colesterol HDL, se logran buenos resultados, aún en el amplio rango de los fenotipos con bajos niveles de HDL, tanto en el uso de monoterapia como acompañado de estatinas³³⁻³⁵

El problema de esta medicación radica en sus marcados efectos colaterales. No es una droga fácil de usar; se debe iniciar con 500 mg, luego incrementar a 1000 mg, ascender a 2000 mg, dosis que puede causar una severa sensación de calor en todo el cuerpo, intolerancia a la glucosa, incremento de niveles de ácido úrico y anormalidades de la función hepática

El mecanismo de acción de la niacina (ácido nicotínico) se ejerce sobre el HDL por disminución de la gradación de la APOA-I en el hígado; así el HDL como partícula queda mejorada prolongándose su tiempo de circulación en la sangre. Todo esto lleva a una elevación significativa de colesterol HDL y niveles de APOA-I para enriquecerse en ésteres de colesterol HDL²³

La niacina actúa en los receptores del ácido nicotínico y su receptor ha sido clonado, lo que ha dado pie a que nuevos agonistas del ácido nicotínico se desarrollen.

La niacina, igualmente, induce un cambio significativo en la densidad de la partícula pequeña aterogénica del LDL haciéndola más liviana, y como se ha visto en el Familiar Atherosclerosis Treatment Study (FATS), estos cambios han sido directamente asociados con regresión en la enfermedad coronaria³⁶

Usar la niacina junto con las estatinas parece ser una buena estrategia, en especial cuando las opciones farmacológicas son pocas. La niacina y las estatinas son aditivas, seguras y bien toleradas en pacientes con y sin diabetes mellitus³⁷

El estudio original HATS, publicado en el New England Journal of Medicine en 2001, mostró que la simvastatina, asociada con la niacina en una dosis media de 13 mg y 2,4 g respectivamente, detuvo el progreso de la aterosclerosis y redujo al mismo tiempo los eventos clínicos en un 60% en pacientes con enfermedad coronaria³⁸

QUÉ HAY EN DESARROLLO?

La relación entre colesterol HDL y riesgo de enfermedad coronaria parece más complicada. Muchos creen que aumentar los valores de colesterol HDL no debe ser el único objetivo sino que producir el estímulo de más nivel de colesterol HDL debe estar acompañado de una mejor funcionalidad como parte de la meta que se persigue.

Hay en desarrollo medicamentos más potentes en su acción y con mejor efecto de aumento en los niveles de HDL. Dentro de los más avanzados están los inhibidores de la proteína de transferencia del ester de colesterol (CETP).

También se encuentran los nuevos estudios de medicaciones como las pioglitazonas (PPAR- α) que, en unión de otras medicaciones para el tratamiento de los diabéticos tipo 2, modifican el porcentaje de distribución de partículas grandes de colesterol HDL (HDL 2), incrementándolo entre 2 y 3% en las 24 semanas de tratamiento que duró el estudio, mientras que partículas pequeñas de colesterol HDL (HDL 3) decrecen entre 1,5% y 2,5%. Estudios epidemiológicos han sugerido que las partículas grandes de colesterol HDL, con respecto a las partículas pequeñas y densas, pueden estar asociadas a un riesgo cardiovascular reducido.³⁹

Los inhibidores CETP son una glicoproteína plasmática que tiene varias funciones, una de las cuales es mediar la transferencia de colesterol desde el HDL a las partículas de LDL. Cuando se inhibe el CETP se espera que se aumenten las concentraciones de HDL. La inhibición parcial de la CETP es protectora, pero su ausencia completa puede crear un perfil proaterogénico.⁴⁰ Actualmente hay dos inhibidores en desarrollo en las últimas etapas de investigación clínica; uno es de laboratorios PFIZER (Torcetrapib) y otra de Japan Tobacco (JTT-705).⁴¹ Laboratorios Pfizer está desarrollando una píldora que contenga atorvastatina

y torcetrapib, con lo que se origina una promisorio expectativa para el futuro inmediato.

Los resultados de estudios de fase 2 de Torcetrapib han sido recientemente publicados y muestran un incremento significativo en HDL (por encima del 100%)^{42, 43}

Respecto a estos resultados iniciales hay que estar atentos al desarrollo de los estudios en humanos, ya que aún quedan dudas sobre si los inhibidores CETP suben efectivamente las HDL y si éstas, estimuladas, son efectivas en la regresión de las placas. Están en camino estudios dirigidos por el doctor Nissen utilizando ultrasonido intravascular.¹²

Vacuna contra CETP: la casa AVANT ha desarrollado una vacuna contra CETP, la cual ha mostrado aumentos en los niveles de HDL en modelos animales. Estudios clínicos preliminares muestran un modesto incremento del 8% sólo en pacientes que no se encuentren tomando estatinas. Esta vacuna podría funcionar en pacientes con bajo colesterol HDL pero con colesterol LDL normal.

Receptores agonistas activados de proliferación de peroxisome (PPAR): éste es otro tipo de medicamento para estimular el aumento del HDL, que se encuentra en desarrollo. Son receptores nucleares que activan un gene (ABC-A1), que a su turno estimula el primer peldaño del transporte reverso del colesterol, o sea la salida del colesterol fuera de las células dentro de las partículas de HDL.

Hay tres tipos de PPARs: alfa, gamma, delta. Los fibratos trabajan uniéndose a PPARs alfa, produciendo un incremento en el colesterol HDL y un descenso en los triglicéridos. PPAR gamma aumenta el colesterol HDL sólo modestamente, produciendo su mayor reducción en la resistencia a la insulina. Se ha visto que la PPAR delta trabaja con los tres efectos. Hay mucha actividad en relación a este tema.

Las PPAR agonistas gamma, con un aumento de las propiedades para aumentar el colesterol HDL, son el punto de mira actual en particular; pero las agonistas duales alfa y gamma podrían ser una mejor alternativa ya que tendrían aplicación en dos blancos diferentes. Hay estudios clínicos tempranos en desarrollo como uno sobre las glitazonas en pacientes con síndrome metabólico con colesterol HDL bajo, el cual podría ser la nueva indicación de esas drogas.

Desgraciadamente, el laboratorio Merck, recientemente, tuvo que sacar un agonista PPAR que se encontraba en fases finales de estudios clínicos por aparición de tumores en estudios en animales.

Existe también la idea de usar combinaciones de PPAR que actúan en estimulación gamma y alfa las cuales podrían dar buenos resultados, en este caso el uso de fibratos y glitazonas. Habrá que realizar estudios para comparar el uso combinado de estas medicaciones y ver si hay sinergia.

De todas maneras se debe ser cautos con los resultados de estas nuevas medicaciones, ya que por ser agonistas pueden estimular un número no determinado de otros receptores que no sean foco de tratamiento específico.

Nombre/Número	Compañía	Estado de desarrollo	Tipo
Tesaglitazar	AstraZeneca	Fase 3	Alfa/gamma
GW-590735	GlaxoSmithKline	Fase 2	Alfa
GW-501516	GlaxoSmithKline	Fase 2	Delta
K-111	Roche	Fase 1	Alfa
GW-641597	GlaxoSmithKline	Fase 1	Alfa
LY-674	Ligand	Fase 1	Mixta
LY-929	Ligand	Fase 1	Mixta
GW-409544	Ligand	Fase 1	Alfa/gamma
LY-518674	Lilly	Preclinical	Alfa
DRF-4832	Dr Reddy's	Preclinical	Alfa/gamma

Tabla 1. Drogas actuando como PPAR agonistas, en desarrollo para el tratamiento de la aterosclerosis

Mimetizantes de HDL

El uso del principal constituyente del colesterol HDL, en este caso la Apo-A1, o agentes que mimeticen esas sustancias, es una aproximación obvia al problema del aumento de los niveles de colesterol HDL. Hoy por hoy se adelanta el estudio basado en el Apo-A1 Milano, desarrollado con la sustancia sintética Apo-A1 Milano mimética, Esperion ETC-216. Este tipo de sustancia tiene grandes limitantes ya que no está disponible en forma oral lo que la hace poco útil en el uso crónico. También porque su producción es muy costosa. En el momento ya hay disponibilidad para uso intravenoso en eventos agudos. Se está trabajando para que la versión dextro-amino-ácido de estos péptidos pueda tener absorción intestinal, pero es claro que aún es muy temprano para dar algún concepto aprobatorio.⁴⁴

Otras alternativas que se vienen desarrollando en el campo del transporte reverso del colesterol son:

1. ETC-216, la versión recombinante de la Apo-A1 Milano. Trabajos en desarrollo con resultados para el 2007.
2. ETC-588, producto que es un liposoma-fosfolípido, el cual acepta el colesterol desde el HDL y desde los tejidos periféricos mejorando la eficiencia del transporte reverso del colesterol. Se encuentran estudios en fase 2 en aterosclerosis de arterias carótidas.
3. ETC-642 es un complejo péptido/fosfolípido que mimetiza el HDL promoviendo el transporte reverso del colesterol.
4. ESP 31015 es una pequeña molécula disponible oralmente que se usa para reducir el LDL, aumentar el HDL e inhibir la progresión de la aterosclerosis en estudios en animales.⁴⁵

Alternativas de manejo sobre el Receptor:

Desde la descripción del receptor del colesterol HDL en el hígado por el doctor Monty Krieger, se ha venido trabajando en la idea de manipular una estimulación de la regulación de este receptor en el hígado.

Este punto es de inmensa controversia por el mecanismo que usa: El mismo doctor Krieger explica que el SR-BI limpia el HDL del plasma, mediando el tránsito del colesterol desde la sangre a la bilis, lo que da como resultado una reducción en los niveles de HDL en sangre, pero produce una ayuda en el trabajo de movimiento de colesterol que realiza el HDL. En los modelos murinos, al crearse la estimulación del receptor SR-BI, se reduce la aterosclerosis y se produce al mismo tiempo la reducción del HDL plasmático. Esta observación, si se cumple en los modelos humanos, podría, en el futuro, ser promisorio en el campo terapéutico.⁴⁶

¿Qué pasa con la terapia genética?

Es en el momento algo potencial. El HDL es un blanco primario para la terapia con genes, pero se necesitan vectores seguros para su administración a largo plazo.

El grupo de Shah esta trabajando en la terapia genética basándose en la ApoA-1 Milano, gen en un vector adenovirus asociado, demostrando que esta transferencia de genes es factible y reduce la construcción de la placa aterosclerótica después de una infección. No hay disponibilidad todavía en humanos. Éste es un campo prolífico para el futuro.⁴⁷

Otros acercamientos en progreso

Las siguientes propuestas se encuentran en investigación preliminar:

Lípasa endotelial

Su incremento lleva a una reducción en el HDL; al inhibir la lipasa endotelial podría volverse más sensible.

LXR

Es otro receptor nuclear. Cuando se realiza una estimulación por intermedio de un agonista o de otras pequeñas partículas, se incrementa el ABC-A1 causando una salida de colesterol desde la célula. Se han identificado varias moléculas que pueden servir de agonistas, pero crean efectos colaterales que han detenido el avance en este campo.

Delipidación del HDL

Se encuentra en desarrollo el proceso de remoción de lípidos del plasma de los pacientes, diseñado para mejorar la efectividad del colesterol HDL cuando es devuelto a la sangre. Esta plataforma compromete la remoción de plasma desde el cuerpo, tratamiento de tecnología de dilipidación y luego se retornan las partículas de HDL delipidadas al cuerpo. Esta

técnica ha demostrado mayor efectividad para la labor de limpieza que la del HDL nativo con su propio mecanismo.⁴⁸

Grandes dudas se ciernen sobre esta partícula, El colesterol HDL y su manejo son mucho más complejos que la propia partícula de colesterol LDL. El colesterol HDL esta envuelto en, al menos, 9 diferentes vías, lo que indica que no podemos aplicar el simple modelo del colesterol LDL al colesterol HDL.

Para ilustrar lo anterior se ve cómo, cuando ocurre un evento agudo, el colesterol HDL puede cambiar desde su posición protectora a operar como una partícula de peligro. El doctor Shah explica este fenómeno describiendo la partícula de colesterol HDL de alta y buena calidad, como antiinflamatoria, pero cuando ocurre el evento agudo, cambia y se torna proinflamatoria, para luego retornar a su condición de antiinflamatoria. Entender este tipo de cambios es increíblemente complejo. Sólo sabemos que la HDL protege, pero cómo lo hace es todavía tema de mucha investigación.⁴⁹

En conclusión, las nuevas estrategias que ayudan al aumento del nivel de los HDL optimizan los beneficios clínicos para que las propiedades antiaterogénicas, antiinflamatorias y antitrombóticas de esta partícula puedan potenciarse y aplicarse a nivel clínico y así lograr alcanzar las metas propuestas.

Futuras guías podrían incluir medidas de las APOA-I o la estimación de la relación APO B: APO A-I como factor de riesgo de manera similar, o proporcionar

una forma de medir las metas terapéuticas para el HDL. De lo que en buena medida se trata es de identificar pacientes con bajos niveles de colesterol HDL, quienes podrían beneficiarse de terapia

farmacológica, seleccionan la terapia óptima y establecer, según la meta impuesta por la terapia específica, cuál debe ser el aumento de los niveles de colesterol HDL.^{50, 51}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Gordon T, Castelli WP, Hjortland MC, Kannel WB, Dawber TR. Highdensity lipoprotein as a protective factor High density against coronary heart disease. *AMJ Med* 1977; 62:707-14.
- 2 Guerin M, Egger P, Soudant C, Le Goff W, van Tol A, Dupuis R, Chapman MJ. Cholesteryl ester flux from HDL to VLDL-1 is preferentially enhanced in type IIB hyperlipidemia in the postprandial state. *J Lipid Res* 2002; 43:1652-60.
- 3 Maron DJ. The epidemiology of low levels of high-density lipoprotein cholesterol in patients with and without coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2000; 86:11L-14L.
- 4 Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1995; 345:1274-5.
- 5 Heart Protection Study Collaborative Group. MRC/BHF Heart Protection Study of Cholesterol lowering with simvastatin in 20536 high risk individuals: a randomised placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360:7-22.
- 6 Manninen V, Elo MO, Frick MH, et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 1988; 260:641-51.
- 7 Gordon T, et al. High density lipoprotein as a protector of cardiovascular disease. *Am J Med* 1977; 62: 707-714.
- 8 Libby P. Reducing the risk of atherosclerosis el role of HDL-C. Improved CV risk reduction: the evidence for raising HDL-C. Symposium. European Cardiology Congress. Viena, Austria. 2003, august 30.
- 9 Brewer HB, Jr. High-density lipoprotein: a new potencial therapeutic target for the prevention of cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24:387-91.
- 10 Franceschini G, Sirtori CR, Capurso A, et al. A-IMilano apoprotein. Decreased high density lipoprotein cholesterol levels with significant lipoprotein modifications and without clinical atherosclerosis in an italian family. *J Clin Invest* 1980; 66(5):892-900.
- 11 Shah PK, Nilsson J, Kaul S, et al. Effects of recombinant apolipoprotein A-I (Milano) on aortic atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 1998; 97(8):780-5.
- 12 Nissen SE, Tsunoda T, Tuzcu EM, et al. Effect of recombinant ApoA-I Milano on coronary atherosclerosis in patients with acute coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(17):2292-300.
- 13 Nissen SE, Tuzcu EM, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progresión of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291(9):1071-80.
- 14 Meter R. Reducing the risk of atherosclerosis: the role of HDL-C. *Esc Congress* 2003, Agust 30.
- 15 Barter PJ, Baker PW, Rye KA. Effect of high-density lipoproteins on the expresión of adhesión molecules in endotelial cells. *Curr Opin Lipid* 2002; 13:285-8.
- 16 Von Eckardstein A, Assmann G. Prevention of coronary heart disease by raising high-density lipoprotein cholesterol? *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 627-37.

- 17 Rubins HB, Rubins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341:410-8.
- 18 Rubins SJ, Collins D, Wittes JT, et al. Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285:1585-91.
- 19 Downs JR, Beere PA, Whitney E, et al. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS Study). *Am J Cardiol* 1997; 80:287-293.
- 20 Herd JA, Ballantyne CM, Farmer JA, et al. Lipoprotein and Coronary Atherosclerosis Study (LCAS Study). *Am J Cardiol* 1997; 80:278-286.
- 21 Mc Guinness C, seccombe DW, Frohlich JJ, Ehnholm C, Sundvall J, et al. Laboratory standardization of a large international clinical trial: the DAIS experience. DAIS Project Group. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study. *Clin Biochem* 2000; 33(1):15-24.
- 22 National Heart, Lung and Blood Institute. NCEP Issues Major New Cholesterol Guidelines. Bethesda, Md; May 15,2001. Disponible en: www.nhlbi.nih.gov/guidelines.
- 23 Chapman MJ, Caslake M. Non high-density lipoprotein cholesterol as a risk factor: addressing risk associated with apolipoprotein B-containing lipoproteins. *European Heart Journal Supplements* 2004; 6 (Supplement A), A43-A48.
- 24 Barter P. Is high-density lipoprotein the protector of the cardiovascular system? *European Heart Journal Supplements* 2004; 6 (Supplement A), A19-A22.
- 25 Jones PH, Davidson MH, Stein EA, et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR trial). *Am J Cardiol* 2003; 92:152-60.
- 26 SantaCruz PL, González A, León ME, Fernández MY. Rhabdomyolysis, acute renal failure and use of cerivastatin combined with gemfibrozil. New evidence. [Letter] *Nefrología* 22(3):301-2, 2002.
- 27 Marsa Carretero M, Alos Manrique C, Valles Callol JA. Rhabdomyolysis associated with cerivastatin plus gemfibrozil combined regimen. *British Journal of General Practice* 2002; 52(476):235-236.
- 28 Shek A, Ferrill MJ. Statin-fibrate combination therapy. *Annals of Pharmacotherapy* 2001; 35 (7-8):908-917.
- 29 Athyros V, Papageorgiou A, Hatzikonstandinou H, Didangelos T, Carina M, Kranitsas D, Kontopoulos A. Safety and efficacy of long-term statin-fibrate combinations in patients with refractory familial combined hyperlipidemia. *Am J Cardiol* 1997; 80:608-613.
- 30 Pierce L, Wysowski D, Gross T. Myopathy and rhabdomyolysis associated with lovastatin-gemfibrozil combination therapy. *JAMA* 1990; 264:71-75.
- 31 Tal A, Rajeshawari M, Isley W. Rhabdomyolysis associated with simvastatin-gemfibrozil therapy. *South Med J* 1997; 90:546-547.
- 32 Opie LH. Adverse cardiovascular drug interactions. Current problems in cardiology 2000; 25:2251-2269.
- 33 Morgan JM, Capuzzi DM. Hypercholesterolemia. The NCEP Adult Treatment Panel III Guidelines. *Geriatrics* 2003; 58:33-8;
- 34 Morgan JM, Capuzzi DM, Baksh RI, Intenzo C, Carey CM, Reese D, Walker K. Effects of extended-release niacin on lipoprotein subclass distribution. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1432-6.
- 35 Capuzzi DM, Morgan JM, Weiss RJ, Chitra RR, Hutchinson HG, Cressman MD. Beneficial effects of rosuvastatin alone and in combination with extended-release niacin in patients with a combined hyperlipidemia and low high-density lipoprotein cholesterol levels. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1304-10.
- 36 Zambón A, Hokanson JE, Brown BG, Brunzell JD. Evidence for a new pathophysiological mechanism for coronary artery disease regression: hepatic lipase-mediated changes in LDL density. *Circulation* 1999; 99: 1959 – 1964.

- 37 Zhao XQ, Morse JS, Dowdy AA, et al. Safety and tolerability of simvastatin plus niacin in patients with coronary artery disease and low high-density lipoprotein cholesterol (HDL Atherosclerosis Treatment Study). *Am J Cardiol* 2004; 93:307-312.
- 38 Brown BG, Zhao XQ, Chait A, et al. Simvastatin and niacin, antioxidant vitamins, or the combination for the prevention of coronary disease. *N Engl J Med* 2001; 345(22):1583-92.
- 39 New ideas on improving the functionality of HDL. HeartWire. *Atherosclerosis*. May 6, 2004. Consultado 9- Feb-2004. Disponible en: www.theheart.org.
- 40 Brewer HB Jr. Increasing HDL cholesterol levels. *N Engl J Med* 2004; 350(15): 1491-1494.
- 41 De Grooth GJ, Kuivenhoven JA, Stalenhoef AF et al. Efficacy and safety of a novel cholesteryl ester transfer protein inhibitor JTT-705, in humans: a randomized phase II dose-response study. *Circulation* 2002; 105: 2159-65.
- 42 Brousseau ME, Schaefer EJ, Wolfe ML, et al. Effects of an inhibitor of cholesteryl ester transfer protein on HDL cholesterol. *N Engl J Med* 2004; 350(15):1505-15.
- 43 Clark RW, Sutfin TA, Ruggeri RB, et al. Raising high-density lipoprotein in humans through inhibition of cholesteryl ester transfer protein: an initial multidose study of torcetrapib. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(3):490-7.
- 44 HDL Cholesterol: The next target in the battle against heart disease. HeartWire. Apr 21, 2004. Disponible en: www.theheart.org
- 45 *Ibíd.*
- 46 *Ibíd.*
- 47 Shah PK, Nilsson J, Kaul S, et al. Effects of recombinant apolipoprotein A-I (Milano) on aortic atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 1998; 97(8):780-5.
- 48 HDL Cholesterol: *Op. cit.*
- 49 Ansell BJ, Navab M, Hama S, et al. Inflammatory/antiinflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment. *Circulation* 2003; 108:2751-2756.
- 50 Ballantyne CM. Raising high density lipoprotein cholesterol: where are we now? *European Heart Journal* 2003; 5 (supplement D).
- 51 Watts GF. Editorial: treating low HDL-cholesterol in normocholesterolaemic patients with coronary disease: statins, fibrates or horses for courses? *European Heart Journal* (200) 25, 716-719.

6

Triglicéridos y lipoproteína (a) como factores de riesgo cardiovascular

Juan Andrés Delgado Restrepo

INTRODUCCIÓN

Cuando se habla de "factor de riesgo" se plantea que la presencia de un fenómeno o evento específico aumenta la probabilidad de desarrollar una enfermedad. Concretamente, para el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica cardiovascular (EAC), se ha detectado la presencia de varios factores de riesgo, los cuales han confirmado su relación causal mediante la realización de grandes estudios epidemiológicos. Estos factores de riesgo se han clasificado en "modificables" y "no modificables". Entre los factores "modificables", se encuentran las dislipidemias.^{1, 2} Actualmente, no hay discusión acerca de que la elevación en plasma de los niveles de colesterol total y LDL esté directamente relacionada con la aparición de EAC. En cambio, la discusión todavía está vigente en lo que respecta a la asociación de EAC y niveles

elevados de triglicéridos y de lipoproteína (a). En el presente artículo se revisarán aspectos fisiopatogénicos y epidemiológicos que buscan establecer el papel actual de los triglicéridos y de la lipoproteína (a) como factores de riesgo cardiovascular.

TRIGLICÉRIDOS Y ENFERMEDAD ATEROESCLERÓTICA CARDIOVASCULAR

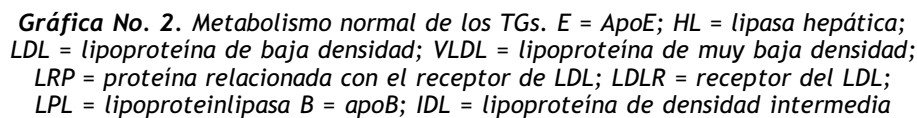
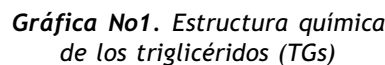
Metabolismo de los triglicéridos

Los triglicéridos, junto con el colesterol, son los lípidos plasmáticos de mayor circulación. Los triglicéridos son compuestos de glicerol (3 cadenas de carbón-alcohol covalentemente unidas a tres cadenas de ácidos grasos); son moléculas no polares, no solubles en agua.^{3, 4} Su estructura química se representa en la gráfica No 1.

Médico internista, cardiólogo y hemodinamista

mitirles permanecer en una solución estable en el plasma acuoso.^{3,4}

El complejo metabolismo lipídico comprende varias etapas que involucran principalmente una fase exógena que va desde la absorción intestinal hasta su excreción en las sales biliares, y otra fase endógena que se lleva a cabo fundamentalmente en el hígado y en las células del organismo. La mayoría de la grasa de la dieta ingresa como cadenas largas de TGs. Ver gráfica No 2.



Lipoproteína	Fuente	Porcentaje de lípidos totales			
		TGS	Colesterol	Fosfolípidos	Col. libre
Quilomicrón	Intestino	88	8	3	1
VLDL	Mayor: Hígado Menor: Intestino	56	20	15	8
IDL	Mayor: VLDL Menor: Quilomicrón	29	26	34	9
LDL	Mayor: VLDL Menor: Quilomicrón	13	28	48	10
HDL2	Mayor: HDL3	16	43	31	10
HDL3	Mayor: Hígado e Intestino Menor: VLDL, Quilomicrón, remanentes	13	46	29	6
Lipoproteína (a) *	Hígado				

*Lp (a) = LDL + Apo a

Tabla No. 1. Características de lípidos y lipoproteínas del plasma

Los TGs son un componente muy importante de las siguientes lipoproteínas: quilomicrones, VLDL, remanentes de quilomicrón, lipoproteínas de densidad intermedia "IDL" y LDL (Tabla No. 1).

Los TGs se almacenan principalmente en el tejido adiposo y en menor cantidad en el tejido muscular. El control de la síntesis de TGs es un complejo proceso que parece estar regulado por los cambios del glucagón y la insulina que ocurren con el estado de ayuno. Según los requerimientos energéticos y de acuerdo con el estado metabólico, los TGs serán utilizados como fuente de energía para las células en los estados de ayuno o serán almacenados como reserva en los adipocitos y células musculares.⁵

Triglicéridos séricos elevados como factor de riesgo cardiovascular

La asociación entre niveles plasmáticos de triglicéridos y EAC ha sido controvertida, pero con base en estudios prospectivos y meta-análisis recientes, hoy se reconoce que los TGs séricos elevados > 150 mg/dl, son un factor de riesgo independiente para EAC.^{6, 7, 8, 9, 10, 11}

Fisiopatogenia:

Los TGs se transportan en diferentes fracciones de las lipoproteínas, las cuales tienen distintos potenciales proaterogénicos.¹² Los niveles elevados de TGs también están asociados con un sinnúmero de cambios metabólicos y fisiológicos proaterogénicos tales como: aumento de las partículas pequeñas y densas de LDL, niveles bajos del colesterol HDL y aumento de niveles de moléculas procoagulantes.¹³

En síntesis, se presume que los TGs aumentan el riesgo cardiovascular tanto directa como indirectamente.^{14, 15, 16} Las partículas remanentes del metabolismo de los quilomicrones y del VLDL, que son ricos en TGs, son comparables en cuanto a los efectos aterogénicos que tiene el colesterol LDL, incluyendo su capacidad para ser tomados por los macrófagos.^{8, 17, 18} Los TGs también influyen indirectamente la aterogénesis. La hipertrigliceridemia (HTG) induce la formación de colesterol LDL pequeño y denso y disminuye el colesterol HDL, y cada uno de estos efectos aumenta directamente el riesgo de EAC.^{15-17, 19} Esta tríada de desórdenes lipídicos (*dislipidemia aterogénica*)²⁰ puede reconocerse como la dislipidemia del síndrome metabólico. De hecho, la hipertrigliceridemia es una de las características de este síndrome.^{15, 20} Los pacientes con hipertrigliceridemia frecuentemente tienen resistencia a la insulina, casi tanto como en la obesidad.²¹⁻²⁴ Finalmente, los niveles elevados de TGs se asocian con un estado protrombótico, incluyendo niveles elevados de fibrinógeno, de inhibidor del factor activador del plasminógeno tipo 1, factor VII y plaquetas.^{15, 25-27}

DISLIPOPROTEINEMIAS QUE CURSAN PRINCIPALMENTE CON ELEVACIÓN PLASMÁTICA DE TGS

Dislipoproteínemias de origen genético

Deficiencia de lipoproteinlipasa (LPL) y deficiencia de apo C-II (también llama-

mada quilomicronemia familiar o dislipoproteinemia Tipo I):

La deficiencia de LPL es de carácter autosómico recesivo, caracterizada por la ausencia de LPL activa en todos los tejidos, y lleva a HTG masiva desde el nacimiento y a las consecuencias clínicas de xantoma eruptivo y episodios de pancreatitis. Este mismo síndrome clínico puede presentarse con la deficiencia de apo C-II (un activador obligatorio de la LPL), aunque sus manifestaciones clínicas suelen ser más tardías. En los niños y adultos jóvenes con deficiencia de LPL la HTG ocurre principalmente por acumulación de quilomicrones, mientras que la alteración en la remoción de los TGS del VLDL se manifiesta en edades más tardías. Para que la enfermedad se exprese abiertamente se requiere la condición de homocigoto. Cuando el individuo es heterocigoto para deficiencia de LPL, la HTG puede ser moderada. Los niños homocigotos para deficiencia de LPL tienen HTG masiva (usualmente los TGs en plasma son mayores de 1000 y hasta 10000 mg/dl), suero lipémico, retraso pondoestatural, dolores abdominales severos, pancreatitis, xantomas eruptivos en superficies extensoras de codos, rodillas, espalda y nalgas; es frecuente la hepato y la esplenomegalia. Tanto la actividad de la LPL como los niveles de apo C-II pueden medirse en laboratorio. Las manifestaciones clínicas disminuyen notoriamente con la abolición de grasas de la dieta. Con una disminución efectiva de grasas, los TGs pueden mantenerse entre 500 a 800 mg/dl o menos. Deben evitar-

se sustancias que aumentan la producción endógena de VLDL (como el alcohol y los glucocorticoides). No hay evidencia de aumento del riesgo de aterosclerosis en estos pacientes. Cuando la HTG supera los valores de 1000 mg/dl, a veces se utiliza plasma fresco congelado para disminuir la aparición de pancreatitis.^{4, 5, 28}

Hipertrigliceridemia familiar (dislipoproteinemia tipo IV)

Los individuos con esta condición tienen HTG marcada, LDL normal o bajo y marcada disminución en los niveles de HDL. El número de partículas de VLDL es normal, pero están enriquecidas en contenido de TGs. El metabolismo de los TGs relacionado con la actividad de LPL es normal. El número de partículas de HDL también es normal, pero el contenido de TGs en el HDL es mayor, a expensas del colesterol. La causa hipotética de este desorden es una síntesis hepática de TGs aumentada y una disminución en la lipólisis, posiblemente asociada a una sobreproducción de apo C-III. Éste es un desorden autosómico dominante bastante común. Hay controversia acerca de la relación entre esta entidad y la EAC. Generalmente estos pacientes se detectan por el antecedente de HTG familiar cuando se hacen una prueba rutinaria de perfil lipídico, o cuando se presentan complicaciones asociadas a HTG marcada. Los individuos con esta enfermedad no desarrollan xantomas, a no ser que presenten quilomicronemia asociada. Desarrollan HTG en la vida adulta y parecen ser muy sen-

sibles a factores conocidos que se asocian a la HTG, tales como diabetes mellitus, obesidad, ingesta etílica excesiva, estrógenos, diuréticos, glucocorticoides o betabloqueadores, los cuales pueden exagerar la HTG o, incluso, precipitar un síndrome de quilomicronemia. Los valores usuales de TGs en plasma en esta entidad usualmente están entre 250-1000 mg/dl.^{4, 5, 28}

Hiperlipidemia tipo V (Hiperlipoproteinemia tipo V)

Desorden poco frecuente, caracterizado por elevación severa de los niveles plasmáticos de TGs (tanto de VLDL como de quilomicrones). Asociada a dieta rica en grasas, obesidad y diabetes poco controlada. La patogénesis es multifactorial y resulta de la sobreproducción tanto de VLDL como de quilomicrones y de un catabolismo disminuido de estas partículas. Cuando los niveles de TGs son mayores de 1000 mg/dl, existe el riesgo de pancreatitis. Para su tratamiento se recomienda dieta, disminución de peso, aceite de pescado o niacina.^{4, 5, 28}

Hiperlipidemia familiar combinada (Dislipoproteinemia tipo IIb)

Desorden caracterizado por aumento de niveles plasmáticos de VLDL, LDL o ambos. Esta entidad parece ser monogénica y de carácter autosómico dominante. Los niveles de TGs oscilan entre 200 y 400 mg/dl, aunque las manifestaciones fenotípicas en los niveles de lípidos plasmáticos oscilan de tiempo en tiempo. Una característica de esta enfermedad

es el aumento de la cantidad de partículas pequeñas y densas de LDL, que están vacías de colesterol. Así, los pacientes pueden tener niveles "normales" de LDL, aunque el número de partículas de LDL esté aumentado y, por lo tanto, el nivel del LDL-apo B está aumentado. Algunos investigadores llaman a esta condición como "hiperapobetalipoproteinemia". La evidencia sugiere que la causa subyacente es el aumento de la secreción hepática de VLDL.

Al parecer, existen diferentes tipos de expresión en este desorden que se van a representar según el grado de interacción con el defecto de sobreproducción de VLDL. Esta entidad está asociada con una constelación clínica que incluye leve obesidad abdominal, resistencia a la insulina, leve hipertensión, niveles elevados de VLDL, excesivo número de partículas pequeñas y densas de LDL y disminución de HDL. Se ve más frecuentemente en hombres y se asocia también a mayor incidencia de enfermedad coronaria prematura. Por esta razón es muy importante disminuir los niveles de lipoproteínas en estos pacientes. El ácido nicotínico puede ser útil para disminuir el VLDL y aumentar el HDL.

Otras alternativas son las estatinas (inhibidores de la HMG-CoA reductasa) solas o en combinación con niacina o fibratos, tales como el gemfibrozil, aunque el uso de estas combinaciones puede favorecer el riesgo de miopatía. El uso de fibratos solos es bueno para dis-

minuir los niveles de VLDL, pero puede aumentar los niveles de LDL.^{4, 5, 28}

Disbetalipoproteinemia (Hiperlipoproteinemia tipo III o "enfermedad beta ancha")

En esta rara entidad existe acumulación de partículas ricas en colesterol tipo IDL, comúnmente llamado beta-VLDL (o remanentes de lipoproteínas). Este trastorno se debe a la interacción de 1) Un defecto autosómico recesivo en la apo E que conduce a un catabolismo anormal de los remanentes y 2) Un factor ambiental independiente agravante (p. ej. obesidad, diabetes, embarazo) o un factor genético que lleva a la sobreproducción de lipoproteínas que contienen apo B. La combinación de estos dos factores lleva a la acumulación de partículas similares a IDL (que resultan del catabolismo anormal de VLDL) y de remanentes (resultantes del catabolismo anormal de los quilomicrones) que inducen la formación de xantomas (entre los cuales se considera patognomónico el xantoma estriado o tuberoeruptivo palmar), enfermedad vascular periférica y enfermedad coronaria. Se encuentran elevados los TGs y los niveles de colesterol total; los niveles de HDL están disminuidos. El diagnóstico se confirma mediante ultracentrifugación del plasma para separación de lipoproteínas, electroforesis de lipoproteínas, relación VLDL/TGs mayor de 0,3 y genotipificación o fenotipificación de apo E. Existen 3 alelos diferentes para la apo E. Los pacientes con hiperlipoproteinemia tipo III tienen el fenotipo o genoti-

po apo E2/E2. Esta entidad sólo se desarrolla en el 1% de los individuos con este fenotipo y no se sabe claramente por qué. El tratamiento debe iniciarse en todos los pacientes con terapia dietética y el control de otros factores (diabetes, obesidad).

Esta deficiencia tiene dos características importantes: 1) Es una de las pocas HTG en las que las mujeres posmenopáusicas responden bien a la terapia de reemplazo estrogénico y 2) Los pacientes responden excepcionalmente bien al manejo con fibratos y ácido nicotínico; las estatinas también pueden usarse, pero son de menor utilidad.^{4, 5, 28}

Otras formas de HTG

- a) La HTG moderada es una de las dislipidemias más frecuentemente observadas. Aunque muchos pacientes con HTG pueden ubicarse en alguna de las entidades mencionadas arriba, existen muchos pacientes con TGs entre 400 y 2000 mg/dl que no caben en ninguna de estas categorías. Estos individuos pueden tener una historia familiar y/o, más comunmente, una forma secundaria de HTG, tal como la inducida por exceso de uso de etílicos o por la diabetes mellitus. Frecuentemente, al tratar la causa subyacente, se mejora la HTG, pero a menudo permanece una menor HTG, lo cual lleva a pensar en mecanismos genéticos aún no definidos.^{4,5,28}
- b) Trastornos adquiridos del metabolismo de los TGs (HTG secundaria): Muchas condiciones médicas están aso-

ciadas con dislipidemias leves o severas en ausencia de factores genéticos. Las más frecuentemente asociadas a HTG, son:

- Ingesta excesiva de alcohol: característicamente aumenta la síntesis hepática del VLDL y disminuye la actividad de LPL. Comparte características fisiopatogénicas y clínicas con la HTG familiar (tipo IV). Si se asocia a un catabolismo inadecuado de las lipoproteínas, puede llegar a presentarse con niveles tan elevados de TGs como la dislipoproteinemia tipo V.^{4,5,28}
- HTG asociada a la diabetes mellitus: las personas diabéticas, tanto las dependientes de la insulina como las no dependientes que no están bien controladas, tienen frecuentemente HTG, niveles bajos de HDL y partículas densas y pequeñas de LDL. Estos individuos parecen tener disminuida la actividad de la LPL en adipocitos y células musculares, lo cual lleva a una alteración relativa en el catabolismo de VLDL y de los quilomicrones.^{4,5,28}
- Insuficiencia renal crónica y diálisis: frecuentemente se asocia a niveles elevados de VLDL, HTG y niveles bajos de HDL. Esto está asociado a defectos en la remoción de los TGs mediada por LPL y/o a sobreproducción aumentada.^{4,5,28}
- Obesidad: condición asociada a otros desórdenes metabólicos. La causa más frecuente de dislipidemia secundaria es la asociada al sín-

drome metabólico. La presencia de obesidad abdominal, HTA y resistencia periférica a la insulina están frecuentemente asociadas a niveles plasmáticos elevados de TGs y a disminución del HDL.^{4,5,28}

- Hipotiroidismo: El receptor de LDL es muy sensible a la hormona tiroidea. En el hipotiroidismo los niveles de LDL están elevados por el fenómeno de down-regulation en el número de receptores de LDL. Además, la actividad de la LPL está disminuida, produciéndose un aumento en los niveles de VLDL y, aún más raro, de quilomicrones, especialmente en pacientes con disbetalipoproteinemia.^{4,5,28}
- Drogas: estrógenos, betabloqueadores, isotretinoína.^{4,5,28}

RECOMENDACIONES GENERALES PARA EL MANEJO DE LA HTG

1. Eliminación y/o tratamiento de las causas secundarias^{4, 5, 28}
2. No administrar fármacos o sustancias nocivas. Se debe suprimir la ingesta de alcohol. Las drogas que induzcan la HTG deben controlarse o abolirse; p. ej. glucocorticoides, estrógenos en posmenopáusicas, sobre todo cuando los niveles de TGs son muy altos (mayores de 1000 mg/dl).^{4, 5, 28}
3. Control adecuado de la diabetes mellitus 2.^{4, 5, 28}
4. Ejercicio continuo y regulado, de tipo aeróbico.^{4, 5, 28}
5. Dieta balanceada. Restricción de las grasas totales y, en algunos casos, disminución de carbohidratos.^{4, 5, 28}
6. Disminución de peso en los obesos.^{4,5,28}

Enfoque farmacológico, según niveles de TGs

1. HTG severa > 1000 mg/dl: La consecuencia clínica más importante en estos casos es la pancreatitis aguda. Para tratar de evitarla, los medicamentos más usados son los siguientes:
 - a. Derivados del ácido fibríco (fibratos): Son la droga de elección cuando los niveles de TGs son mayores de 1000 mg/dl. Los más usados: gemfibrozil, fenofibrato.³
 - b. Ácido nicotínico (niacina).³
 - c. Aceites de pescado: Junto con el ácido nicotínico, se indican en los pacientes que no toleran o fallan en responder adecuadamente a los fibratos. Los aceites de pescado son particularmente útiles para HTG severa, pero deben darse en dosis de 6 a 9 g/día en tres dosis divididas.³A veces se necesita la combinación de fibratos y aceites de pescado o fibratos y niacina para un control adecuado.
2. TGs entre 400-1000 mg/dl: Debe iniciarse tratamiento, sobre todo en pacientes que tengan documentada enfermedad coronaria o en los pacientes con diabetes mellitus. En este grupo, disminuir los niveles de TGs, puede disminuir el riesgo cardiovascular y también es importante para controlar el LDL. En este grupo de pacientes, se recomienda lo siguiente:

- a. Cuando los niveles de TGs están cercanos a 1000 mg/dl, son los fibratos la droga de elección.
- b. Cuando los niveles de TGs están cercanos a 400 mg/dl, son las estatinas el medicamento de elección.

Aún cuando los fibratos reducen las cifras de TGs, muy frecuentemente los niveles de LDL persisten altos. En estos casos, la asociación de una estatina puede ser útil. Sin embargo, esta asociación debe usarse con precaución por el riesgo de miopatía (instruir al paciente y efectuar monitorización de enzimas).

3. HTG moderada (TGs entre 200-400 mg/dl): Es la forma más común y la que más dificultad entraña en cuanto a la decisión de iniciar tratamiento farmacológico. En este rango los TGs están asociados, pero no invariablemente, con el riesgo de EAC. En los pacientes con enfermedad coronaria establecida o diabéticos sin enfermedad coronaria, se deben usar las estatinas para disminuir el LDL. Una vez controlado el LDL, los TGs moderadamente elevados se convierten en una meta secundaria. Existen estudios que sugieren que en estos casos el manejo con fibratos puede reducir adicionalmente el riesgo cardiovascular. Recientemente se ha descrito la reducción de TGs con el consumo de proteínas de la soya.²⁹
4. En los pacientes no diabéticos y sin enfermedad coronaria, pero con HTG moderada, la decisión en cuanto a iniciar tratamiento farmacológico o no debe respaldarse según la estratificación del riesgo cardiovascular y los niveles de LDL.

Recomendaciones del ATP III para el manejo de la HTG³⁰: Se recomienda el control de los factores que se asocian a la HTG, tales como obesidad y sobrepeso, inactividad física, fumar cigarrillo, excesiva ingesta alcohólica, alta ingesta de carbohidratos, enfermedades severas (diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, síndrome nefrótico, hipotiroidismo), ciertas drogas (corticoesteroides, estrógenos, retinoides, altas dosis de betabloqueadores) y las enfermedades genéticas (hiperlipidemia familiar combinada, hipertrigliceridemia familiar y disbetalipoproteinemia).

El ATP III adopta la siguiente clasificación de HTG:

- TGs normales: menor de 150 mg/dl
- TGs limítrofes (valores intermedios): 150-199 mg/dl
- TGs altos: 200-499 mg/dl
- TGs muy altos: mayores de 500 mg/dl

El hallazgo de que los TGs son un factor de riesgo independiente para EAC, lleva a lanzar la hipótesis de que algunas de las lipoproteínas ricas en TGs, como la VLDL, también lo puedan ser. De tal manera, el ATP III plantea que la disminución de los niveles de VLDL puede ser otra meta terapéutica. Por lo anterior, el ATP III propone que la suma de LDL y VLDL (llamado el "colesterol no HDL") debe ser un objetivo secundario de tratamiento en las personas con TGs mayores de 200 mg/dl. El objetivo que se busca para "el colesterol no HDL" en personas con HTG es 30 mg/dl mayor que para los valores recomendados con el LDL,

bajo la premisa de que el valor normal de VLDL es menor o igual a 30 mg/dl.

La estrategia de tratamiento de la HTG depende de la causa de su elevación y de su severidad. Para todas las personas con HTG el primer objetivo debe ser lograr llegar a los niveles ideales de LDL. Cuando los niveles de TGs están entre 150-499 mg/dl, se debe hacer énfasis en la reducción de peso y en el incremento de la actividad física.

Para niveles altos (200-499 mg/dl), el "colesterol no HDL" es un objetivo importante de control. Además de la reducción de peso y el incremento de la actividad física, se recomienda farmacoterapia para controlar el "colesterol no HDL" en personas con alto riesgo. Existen dos enfoques para el manejo con medicamentos: Primero, el "colesterol no HDL" puede controlarse intensificando el tratamiento con drogas que reducen el LDL. Segundo: Se puede adicionar ácido nicotínico o fibratos para disminuir tanto el "colesterol no HDL" como los niveles de VLDL si se usan con la precaución debida.

En los casos raros de TGs muy altos (>500 mg/dl), el tratamiento inicial debe enfocarse a prevenir la pancreatitis aguda, disminuyendo los TGs. Este enfoque requiere dietas muy bajas en grasas (menor o igual al 15% de la ingesta calórica), reducción de peso, aumento de la actividad física y una droga para disminuir los TGs (fibratos o ácido nicotínico). Sólo cuando los niveles de TGs sean menores de 500 mg/dl, se debe di-

rigir la atención a disminuir los niveles de LDL para reducir el riesgo de EAC.³⁰

LIPOPROTEÍNA A COMO FACTOR DE RIESGO CARDIOVASCULAR

Factores estructurales y metabólicos

La "lipoproteína a" o "Lp (a)", (léase "lipoproteína a minúscula") estructuralmente está compuesta por una molécula de colesterol LDL, unida en su componente de apo B 100 mediante un puente bisulfuro a una gran proteína, llamada apolipoproteína a. Existen varias formas alélicas de apolipoproteína a "apo (a)", las cuales varían ampliamente en tamaño molecular y son determinadas en gran parte por factores genéticos. Los niveles de Lp (a) están altamente determinados genéticamente y se heredan como un rasgo autosómico dominante con expresión en la infancia. El gen de apo (a) es el mayor factor genético que controla el nivel plasmático de Lp (a). Existen más de 40 fenotipos de apo (a) descritos en humanos. La apo (a) contiene múltiples regiones estructurales repetidas, llamadas kringles, que son similares a las que contiene el plasminógeno, enzima fibrinolítica. Mientras más alto el número de kringles, más densa la partícula de la Lp (a); cuanto más escasos sean los kringles, menor será la densidad de la partícula de Lp (a).³¹ Las isoformas más pequeñas de apo (a) son asociadas a mayores niveles plasmáticos de Lp (a). La Lp (a) es sintetizada en el

hígado y los niveles plasmáticos dependen de la velocidad de producción.^{3,5,28,14}

El metabolismo de la Lp (a) es diferente al del LDL. La Lp (a) tiene mayor vida media que el LDL y no es removida del plasma por el receptor del LDL. El sitio y el mecanismo del catabolismo de la Lp (a) se desconocen.

Aspectos fisiopatogénicos

La apo (a) es altamente homóloga al plasminógeno, pero carece de sitio de actividad catalítica. La especulación o hipótesis fisiopatogénica se ha centrado en la posibilidad de que la Lp (a) interfiera con el plasminógeno uniéndose a sus receptores, inhibiendo así la formación de plasmina (inhibe la activación de plasminógeno a plasmina en la pared arterial), llevando a una trombolisis inadecuada y a un aumento en la probabilidad de desarrollo de placa aterosclerótica y, posiblemente, de la trombosis. Alternativamente, la Lp (a) puede tener una mayor predisposición a su unión con la matriz extracelular de la arteria, llevando a un mayor depósito del LDL asociado. Se ha demostrado que, de forma similar a lo que ocurre con el LDL, puede sufrir oxidación y ser captada por los macrófagos, facilitando su conversión a células espumosas. También se ha descrito que puede aumentar la liberación del inhibidor del activador del plasminógeno (PAI).^{3,5,28,14,32}

Relación con la enfermedad coronaria

Los niveles de Lp (a) varían en gran medida de un grupo étnico a otro.³³ Se en-

cuentran elevados en las mujeres posmenopáusicas y la terapia de reemplazo estrogénica parece disminuirlos. También parecen estar aumentados en la falla renal crónica, en síndrome nefrótico y ser un factor determinante en la trombogenicidad asociada en los pacientes en hemodiálisis.²⁹

Varios estudios retrospectivos y de corte sugieren una posible asociación entre Lp (a) y el riesgo cardiovascular. La mayor parte de estas evidencias apunta a una correlación positiva con los niveles de Lp (a) e inversa con el número de kringles en la apo (a).^{34,35}

El análisis de los datos del estudio Framingham encontró que la Lp (a) elevada comporta una proporción de riesgo para enfermedad coronaria de 1,9.³⁶ Por otra parte, un análisis del Multiple Risk Factor Intervention Trial³⁷ encontró que los niveles medianos de Lp (a) no difirieron entre los casos y los controles. Sin embargo, este análisis se hizo en suero que había estado almacenado hasta 20 años. Se ha demostrado que durante el almacenamiento, la Lp (a) plasmática de pacientes es menos estable que la de los controles y la diferencia puede ser dependiente de la concentración.³⁸

En el estudio de regresión FATS (Familial Atherosclerosis Treatment Study), la mejor correlación multivariada de la gravedad con la enfermedad coronaria fue la Lp (a).³⁹

En el Québec Cardiovascular Study, la Lp (a) no fue un factor de riesgo inde-

pendiente de enfermedad coronaria, sino que pareció incrementar el riesgo asociado con otros lípidos.⁴⁰ Von Eckardstein y colaboradores⁴¹ encontraron que los niveles elevados de Lp (a) y bajos de HDL C comportan una proporción de riesgo de 8,3. De manera parecida, Foody y colaboradores⁴² encontraron que cuando había niveles elevados de Lp (a) y homocisteína presentes al mismo tiempo en mujeres, el riesgo asociado fue más alto de lo que podría esperarse si los dos riesgos estuviesen actuando de manera independiente. Hopkins y colaboradores⁴³ demostraron que cuando la Lp (a) se encontraba por encima de 40 mg/dl y el HDL C plasmático total estaba por encima de 5,8, la proporción de riesgo fue de 25; si había dos o más factores de riesgo no lipídicos también presentes (hipertensión, diabetes, hábito de fumar u homocisteína total alta), la proporción de riesgo fue de 122.

La relación de la Lp (a) como factor de riesgo cardiovascular y las diferentes razas es un asunto muy controvertido, en especial en la raza negra, en donde se ha encontrado asociada sólo cuando los valores plasmáticos están muy elevados, mostrándose con la isoforma pequeña de apo (a).⁴⁴ El control genético de los niveles de Lp (a) parece ser claramente diferente en las personas negras y en las blancas.⁴⁵ La Lp (a) también se ha asociado con el riesgo de enfermedad carotídea en japoneses⁴⁶ y con el riesgo de enfermedad vascular periférica en chinos.⁴⁷

Como se puede deducir de los estudios mencionados, uno de los principales

problemas que se encuentran al tratar de transportar los resultados de estos estudios a la práctica clínica es la variabilidad que hay en las pruebas para determinar la Lp (a), lo mismo que la determinación de los umbrales de la concentración que se usa para separar a los pacientes de riesgo alto y bajo. Además, considerando que los niveles de Lp (a) aumentan después de una isquemia aguda, y que por lo tanto es un reactante de fase aguda, con este tipo de estudios no se puede determinar la relación de causalidad de una manera confiable.

Los estudios prospectivos de Lp (a) evitan algunos sesgos, pero no siempre encuentran una evidencia de asociación consistente, puesto que algunos demuestran una relación gradual entre los niveles plasmáticos de Lp (a) y apo (a) con el riesgo cardiovascular, como los descritos previamente, pero otros estudios prospectivos bien diseñados, no la encuentran.^{3, 5, 28, 14, 32, 48}

Cuantificación y valores de referencia

La cuantificación de la Lp (a) en los laboratorios clínicos se realiza mediante técnica de inmunoanálisis. Desgraciadamente, no hay una estandarización del método, lo que favorece gran variabilidad entre un estudio y otro.^{49, 50} El análisis de regresión lineal ha mostrado que la heterogeneidad del tamaño de la apo (a) afecta los resultados de los métodos inmunoquímicos empleados para medir la Lp (a); por tanto, la imprecisión de los valores de Lp (a),

determinados mediante métodos sensibles al tamaño de la apo (a), afecta de modo significativo la valoración del estado individual de riesgo para la enfermedad coronaria.³¹

Los valores umbral de concentración de Lp (a), expresados en mg/dl, que permiten separar los casos de los controles, varían desde más de 26,3 mg/dl (proporción de riesgo 1,9) hasta más de 45 mg/dl (proporción de riesgo, 1,9 a 3,7 dependiendo del valor umbral escogido).^{50, 51} Marcovina y colaboradores sugieren un valor umbral de la concentración de Lp (a), expresado en nmol/l, de 75, porque este valor se corresponde estrechamente con el percentil 80 de una población blanca.³¹

Aspectos terapéuticos

No existe una terapia específica para disminuir los niveles de Lp (a). Ni la dieta, ni el ejercicio, ni la mayor parte de los fármacos hipolipemiantes logran disminuirla significativamente, excepto el ácido nicotínico, que parece reducir modestamente sus niveles.^{50, 51, 52, 53} Se ha divulgado que los inhibidores de la hidroximetilglutaril coenzima A reductasa (HMG-CoA) no disminuyen los niveles de Lp (a); sin embargo, reportes recientes sugieren que en algunos casos de hipercolesterolemia familiar heterocigótica, las estatinas logran disminuirla,⁵⁴ al igual que el consumo de grandes cantidades de pescado⁵⁵ o la ingestión de alcohol.⁵⁶ Además, la terapia de sustitución hormonal con estrógenos en la post-menopausia parece producir reducciones coherentes y

sostenidas de las concentraciones plasmáticas de Lp (a) de cerca de 20%.⁵⁷ Así mismo, parece que en mujeres histerectomizadas, el estradiol intranasal pudiera disminuir los niveles séricos de Lp (a).⁵⁸ A pesar de todo, en el momento no hay datos que confirmen el beneficio clínico de disminuir los niveles de Lp (a).¹⁴

Recomendaciones generales

Teniendo en cuenta las anteriores consideraciones, existen varios asuntos de índole práctica que limitan la utilidad de la Lp (a) como tamización de riesgo CV.^{3, 5, 28, 14, 30, 34}

- Primero, las pruebas comerciales para la medición de la Lp (a) carecen de una suficiente estandarización y no existe consenso sobre la mejor manera de medir esta molécula altamente polimórfica.
- Segundo, la Lp (a) varía grandemente entre algunos grupos raciales, encontrándose que sus niveles entre los afroamericanos suelen estar en los rangos más altos.
- Tercero, aún en los estudios en los que se reporta asociación entre Lp (a) y riesgo CV, no es claro si el valor de Lp (a) añade un factor pronóstico predictivo al valor de colesterol total y del HDL. De hecho, al lograr la reducción del LDL, se disminuyen marcadamente los riesgos adversos asociados a la elevación de la Lp (a).¹⁴

Por todas estas razones, la mayoría de expertos y autoridades en la materia,

no recomiendan la dosificación de Lp (a) como tamización de rutina para detectar el riesgo cardiovascular.³ Sin embargo, en situaciones específicas se puede realizar la evaluación de la Lp (a), como por ejemplo:^{3, 5, 28, 34, 59, 60}

- En las personas jóvenes que hayan sufrido de infarto.
- En quienes no se detecten los otros factores de riesgo tradicionales.
- En personas con historia familiar de enfermedad coronaria prematura.
- En mujeres posmenopáusicas puesto que la presencia de niveles elevados de Lp (a) pudiera adicionar un argumento a favor de la terapia de reemplazo estrogénico.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ruiz AJ, Barón A. Dislipidemias y enfermedad cardiovascular. En: Varela A, Jaramillo M, Rodríguez NI, editores. *Cardiología preventiva*, 1ª ed. Tomo II. Bogotá: Sociedad Colombiana de Cardiología; 2003; 149-157.
2. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: Guidance from Framingham: A statement for healthcare professionals from the AHA task force on risk reduction. American Heart Association [comment]. *Circulation* 1998; 97:1876-1887.
3. Rader DJ, Rosas S. Management of selected lipid abnormalities. *Cardiology Clinics*, 2001; 19(2).
4. Durstine LJ, Thompson PD. Exercise in secondary prevention and cardiac rehabilitation, exercise in the treatment of lipid disorders. *Cardiology Clinics* 2001; 19(3).
5. Witztum JL, Steinberg D. The hyperlipoproteinemias. En: Cecil LG Textbook of medicine, 21ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 2000.
6. Austin MA. Plasma triglyceride and coronary heart disease. *Arterioscler Thromb* 1991; 11:2-14.
7. Castelli WP. Epidemiology of triglycerides: A view from Framingham. *Am J Cardiol* 1992; 70:3H-9H.
8. Jeppesen J, Hein HO, Suadicani P, et al. Triglyceride concentration and ischemic heart disease: An eight-year follow-up in the Copenhagen Male Study. *Circulation* 1998; 97:1029-1036.
9. Miller M, Seidler A, Moalemi A, et al. Normal triglyceride levels and coronary artery disease events: The Baltimore Coronary Observational Long-Term Study. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1252-1257.
10. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol* 1998; 81:7B-12B.
11. He Y, Lam TH, Li LS, Li LS, He SF, Liang BQ. Triglyceride and coronary heart disease mortality in a 24-year follow-up study in Xi'an, China. *Ann Epidemiol* 2004; 14(1):1-7.
12. Bradley WA, Gianturco SH. Triglyceride-rich lipoproteins and atherosclerosis: Pathophysiological considerations. *J Intern Med* 1994; 736 Suppl:33-39.
13. Akmal M, Kasim SE, Soliman AR, et al. Excess parathyroid hormone adversely affects lipid metabolism in chronic renal failure. *Kidney Int* 1990; 37:854-858.
14. Frolkis JP. Screening for cardiovascular disease. *Medical Clinics of North America* 1999; 83(6):1339-1373.
15. Grundy SM. Small LDL, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome [editorial; comment]. *Circulation* 1997; 95:1-4.
16. Pasternak RC, Grundy SM, Levy D, et al. 27th Bethesda conference: Matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 3:

- Spectrum of risk factors for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:978-990.
17. Gotto AM Jr. Triglyceride: The forgotten risk factor [editorial; comment]. *Circulation* 1998; 97:1027-1028.
18. Grundy SM. Consensus statement: Role of therapy with "statins" in patients with hypertriglyceridemia. *Am J Cardiol* 1998; 81:1B-6B.
19. Coresh J, Kwiterovich PO Jr. Small, dense low-density lipoprotein particles and coronary heart disease risk: A clear association with uncertain implications [editorial; comment]. *JAMA* 1996; 276:914-915.
20. Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81:18B-25B.
21. Bruce R, Godsland I, Walton C, et al. Associations between insulin sensitivity, and free fatty acid and triglyceride metabolism independent of uncomplicated obesity. *Metabolism* 1994; 43:1275-1281.
22. Kissebah AH, Alfarsi S, Adams PW, et al. Role of insulin resistance in adipose tissue and liver in the pathogenesis of endogenous hypertriglyceridaemia in man. *Diabetologia* 1976; 12:563-571.
23. Mostaza JM, Vega GL, Snell P, et al. Abnormal metabolism of free fatty acids in hypertriglyceridaemic men: Apparent insulin resistance of adipose tissue. *J Intern Med* 1998; 243:265-274.
24. Deedwania P, editor. Proceedings of a symposium: The cardiovascular dysmetabolic syndrome. New York: Excerpta Medica, 1998.
25. Hamsten A, Wiman B, de Faire U, et al. Increased plasma levels of a rapid inhibitor of tissue plasminogen activator in young survivors of myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 313:1557-1563.
26. Krauss RM. Heterogeneity of plasma low-density lipoproteins and atherosclerosis risk. *Curr Opin Lipidol* 1994; 5:339-349.
27. Mehta J, Mehta P, Lawson D, et al. Plasma tissue plasminogen activator inhibitor levels in coronary artery disease: Correlation with age and serum triglyceride concentrations. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9:263-268.
28. Ridker PM, Genest J, Libby P. Risk factors for atherosclerotic disease. En: Braunwald E, editor. Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine, 6^a ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2001; 1010-1039.
29. Wang Y, Jones PJ, Ausman LM, Lichtenstein AH. Soy protein reduces triglyceride levels and triglyceride fatty acid fractional synthesis rate in hypercholesterolemic subjects. *Atherosclerosis* 2004;173(2):269-75.
30. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106(25):3143-421.
31. Marcovina SM, Albers JJ, Scanu AM, et al. Use of a reference material proposed by the International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine to evaluate analytical methods for the determination of plasma lipoprotein (a). *Clin Chem* 2000; 46:1956-1967.
32. Scanu AM. Lipoprotein (a) and the atherothrombotic process: mechanistic insights and clinical implications. *Curr Atheroscler Rep* 2003; 5(2):106-13.
33. Sandholzer C, Saha N, Kark JD, et al. Apo(a) isoforms predict risk for coronary heart disease. A study in six populations. *Arterioscler Thromb* 1992; 12:1214-1226.
34. Danesh J, Collins R, Peto R. Lipoprotein (a) and coronary heart disease, meta-analysis of prospective studies. *Circulation* 2000; 102:1082-1085.
35. Simo JM, Joven J, Vilella E, et al. Impact of apolipoprotein (a) isoform size heterogeneity on the lysine binding function of lipoprotein (a) in early onset coronary artery disease. *Thromb Haemost* 2001; 85:412-417.
36. Bostom AG, Cupples LA, Jenner JL, et al. Elevated plasma lipoprotein (a) and coronary heart disease in men aged 55 years and younger. A prospective study. *JAMA* 1996; 276:544-548.
37. Evans RW, Shpilberg O, Shaten BJ, et al. Prospective association of lipoprotein (a) concentrations and apo (a) size with coronary heart disease among men in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *J Clin Epidemiol* 2001; 54:51-57.

38. Simo JM, Camps J, Vilella E, et al. Instability of lipoprotein (a) in plasma stored at -70 degrees C: effects of concentration, apolipoprotein (a) genotype, and donor cardiovascular disease. *Clin Chem* 2001; 47:1673-1678.
39. Maher VM, Brown BG, Marcovina SM, et al. Effects of lowering elevated LDL cholesterol on the cardiovascular risk of lipoprotein (a). *JAMA* 1995; 274:1771-1774.
40. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, et al. Is lipoprotein (a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Québec Cardiovascular Study. *J Am Coll* 1998; 31:519-525.
41. Von Eckardstein A, Schulte H, Cullen P, Assmann G. Lipoprotein (a) further increases the risk of coronary events in men with high global cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37:434-439.
42. Foody JM, Milberg JA, Robinson K, et al. Homocysteine and lipoprotein (a) interact to increase CAD risk in young men and women. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:493-499.
43. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, et al. Lipoprotein (a) interactions with lipid and nonlipid risk factors in early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17:2783-2792.
44. Paultre F, Pearson TA, Weil HF, et al. High levels of Lp (a) with a small apo (a) isoform are associated with coronary artery disease in african american and white men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20:2619-2624.
45. Scholtz M, Kraft HG, Lingenhel A, et al. Genetic control of lipoprotein (a) concentrations is different in africans and caucasians. *Eur J Hum Genet* 1999; 7:169-178.
46. Iwamoto T, Fukuda S, Shimizu S, Takasaki M. Long-term effects of lipoprotein (a) on carotid atherosclerosis in elderly japanese. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2004 Jan;59(1):62-7.
47. Tseng CH. Lipoprotein (a) is an independent risk factor for peripheral arterial disease in chinese type 2 diabetic patients in Taiwan. *Diabetes Care* 2004; 27(2):517-21.
48. Luc G, Bard JM, et al. PRIME Study Group. Lipoprotein (a) as a predictor of coronary heart disease: the PRIME Study. *Atherosclerosis* 2002; 163(2):377-84.
49. Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, et al. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic heart disease: metanalysis of prospective studies. *Clin Chem* 1998; 44:2301-2306.
50. Seed M, Ayres KL, Humphries SE, Miller GJ. Lipoprotein (a) as a predictor of myocardial infarction in middle-aged men. *Am J Med* 2001; 110:22-27.
51. Foody JM, Milberg JA, Pearce GL, Sprecher DL. Lipoprotein (a) associated with coronary artery disease in older women: age and gender analysis. *Atherosclerosis* 2000; 153:445-451.
52. Mackinnon LT, Hubinger L, Lepre F. Effects of physical activity and diet on lipoprotein (a). *Med Sci Sports Exerc* 1997; 29:1429-1436.
53. Knopp RH, Alagona P, Davidson M, et al. Equivalent efficacy of a time-release form of niacin (Niaspan) given once-a-night versus plain niacin in the management of hyperlipidemia. *Metabolism* 1998; 47:1097-1104.
54. Van Wissen S, et al. Long term statin treatment reduces lipoprotein (a) concentrations in heterozygous familial hypercholesterolaemia. *Heart* 2003; 89(8):893-6.
55. Marcovina SM, Kennedy H, Bittolo BG, et al. Fish intake, independent of apo (a) levels in bantu fishermen of Tanzania: the Lugawa Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1250-1256.
56. Fontana P, Mooser V, Bovet P, et al. Dose dependent inverse relationship between alcohol consumption and serum Lp (a) levels in black african males. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:1075-1082.
57. Falco C, Tormo G, Estelles A, et al. Fibrinolysis and lipoprotein (a) in women with coronary artery disease. Influence of hormone replacement therapy. *Haematologica* 2001; 86:92-98.
58. Kiran H, Kiran G, Ekerbicer HC, Kilinc M. Effects of intranasal estradiol treatment on serum lipoprotein (a) and lipids in hysterectomized women. *Gynecol Obstet Invest* 2004; 57(4):191-195.
59. Dirisamer A, Widhalm K. Lipoprotein (a) as a potent risk indicator for early cardiovascular disease. *Acta Paediatr* 2002; 91(12):1313-7.
60. Hegele RA. Is it time to measure Lp (a) as part of coronary heart disease risk assessment? *Clin Biochem* 1997; 30:443-445.

7

Tabaquismo: enfoque para un manejo integral

Ubier Eduardo Gómez Calzada,¹ Mónica Ramírez Osorio²
Nicolás I. Jaramillo Gómez,³

*"Cuando alguien desea la salud, es preciso
preguntarle primero si está dispuesto a
suprimir la causa de su enfermedad; sólo
entonces será posible ayudarlo".*

Hipócrates

INTRODUCCIÓN

Con el tiempo, el consumo de cigarrillo ha tomado gran auge. Hace varias décadas, la controversia sobre si el tabaquismo era o no una adicción y si la nicotina era o no una sustancia psicoactiva parecía un tema de nunca acabar. Pese a que hace más de 20 años se hicieron las primeras publicaciones reconociendo el cigarrillo como un serio problema de salud,¹ la aceptación, por parte de la Organización Mundial de la Salud, y posteriormente por el DSM-IV (Asociación Americana de Psiquiatría), de que el ta-

baquismo era una adicción, sólo se logró en 1978 y 1994, respectivamente. Desde entonces, a pesar de la realización de muchos estudios en los cuales se describen los beneficios que se obtienen al suspender el cigarrillo,^{2,3} su consumo se ha incrementado especialmente en los jóvenes. Son muchos los factores que propician el aumento en el tabaquismo y lo convierten en un serio problema a nivel mundial: las características adictivas de la nicotina, el hecho de ser una sustancia legalmente reconocida, las campañas publicitarias constantes en todos los medios de co-

¹ Médico Toxicólogo

² Médica general

³ Médico internista cardiólogo, especialista en métodos no invasivos y hemodinamia

municación y los importantes beneficios económicos que representa para la industria tabacalera, entre otros. Es por esto que desde hace aproximadamente una década, cuando por fin se le comenzó a dar la importancia que el tabaquismo merece, y con base en destacados estudios, se han evidenciado los riesgos y consecuencias que representa fumar, y por tanto los mismos gobiernos, en alianza con las entidades de salud, han tomado conciencia de la importancia de disminuir el consumo de cigarrillo. Ahora vivimos una era de lucha diaria para prevenir el tabaquismo, disminuir los riesgos y evitar las consecuencias que su uso conlleva; para ello se ha recurrido a diversas acciones en contra de su consumo como son la imposición de sanciones legales, el planteamiento de mecanismos y estrategias para evitar su uso y tratamientos coadyuvantes en el proceso de dejarlo. Todos estos factores, sumados al rechazo social a que son sometidos los fumadores, ha llevado a que día a día sean más las personas que deseen cesar su consumo (se calcula que un 70-80% de los fumadores); desafortunadamente, gran parte de los intentos resultan infructuosos ya que anualmente sólo una tercera parte logra dejar definitivamente el cigarrillo; cabe resaltar que más o menos un 90% intenta dejar de fumar sin asesoría alguna.⁴

Un factor importante que se debe tener presente en este tema es el conocimiento parcial de los peligros que tiene para la salud, pues la creencia popular es que ofrece peligro básicamente para los pulmones, lo cual es opacado

por la connotación de "libertad" y autonomía que le otorgan un profundo significado cultural. Nuestros antepasados asumían que el hecho de fumar era un acto elegante y sofisticado, e incluso para algunos, un ritual. Aún hoy existen muchas personas que tienen la idea errónea de que fumar los hace "grandes y más inteligentes". Es cierto que los efectos iniciales pueden hacerlos sentir "mejor", calmando la ansiedad, mejorando la atención y la concentración, disminuyendo el peso, etc., pero las consecuencias catastróficas a largo plazo sobrepasan en mucho los "beneficios" iniciales: el desarrollo de varios tipos de cáncer, enfermedades crónicas, progresivas e irreversibles y el agravamiento de enfermedades preexistentes como diabetes mellitus, enfermedad ácido péptica, bronquitis e infarto, entre otras.¹ Además, se ha comprobado que en los fumadores crónicos la sobrevivencia está reducida hasta en 13,2 años en hombres y 14,5 en mujeres⁵

En este artículo se hará una revisión sucinta acerca del tabaquismo, para luego pasar al enfoque de cómo tratar el tabaquismo de una forma integral.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DEL TABAQUISMO

La Organización Mundial de la Salud ha proyectado que para el año 2030 habrán muerto anualmente 10 millones de personas en el mundo como consecuencia del uso del cigarrillo, de las cuales 7 millones corresponden a los países en desarrollo.⁶

El uso del cigarrillo es la principal causa prevenible de mortalidad en Estados Unidos.⁷ Aproximadamente el 30% de la población norteamericana fuma cigarrillo a pesar de las campañas educacionales y del conocimiento de sus consecuencias nocivas para la salud.⁸ Para el 2001 la prevalencia de fumadores en este país, en los hombres era de 25,5% y de 21,5% para mujeres, cifras que se han mantenido prácticamente estables desde inicios de la década de 1990.⁹ Además, cabe resaltar que desde entonces, en Estados Unidos, el consumo de cigarrillo ha aumentado más de un 4% en jóvenes entre los 18 y 24 años en contraposición a una disminución del tabaquismo en grupos etáreos mayores.¹⁰

En Colombia, según un estudio nacional piloto de tipo exploratorio realizado en el año 2000, sobre el consumo de drogas en una población de 305.869 jóvenes entre 15 y 24 años, la prevalencia de tabaquismo para el total de la población fue de 35,9. El mayor consumo se observó en Bogotá (53,3%), Medellín (45,6%), Eje Cafetero (42,1%) y Puerto Carreño (39,7%), principalmente entre estudiantes y trabajadores con una relación 1:1, hombre: mujer¹¹

En un estudio realizado en Medellín sobre prevalencia de factores cardiovasculares tradicionales,¹² en el que se estudiaron un total de 372 personas, pertenecientes al sexo masculino 27,2% y al femenino 72,8%, con una edad ³ a 18 años, se encontró que el porcentaje de fumadores era del 15,9%, con ligero predominio del sexo masculino.

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS Y EFECTOS DEL CIGARRILLO

El cigarrillo es una adicción con múltiples efectos debido a que lo componen más de 3.000 sustancias tóxicas diferentes que se liberan con la combustión. Esto ocasiona diferentes efectos al inhalarlos, tanto para el fumador activo como para los fumadores pasivos, personas que, sin ser fumadoras, están expuestas 2,5 veces más al humo del cigarrillo que el fumador activo, y tienen hasta 7 veces más riesgo de sufrir cáncer.¹³ Entre los efectos más importantes se encuentran:

Efectos positivos

Inicialmente el cigarrillo permite experimentar efectos placenteros que refuerzan la necesidad de volver a fumar como son: la disminución del apetito (por ende el control del peso), la mejoría del estado de ánimo, la disminución de la ansiedad, el aumento en la atención, la concentración y la memoria.^{4, 14-17} Todos estos efectos probablemente están relacionados con la acción de la nicotina que favorece la liberación de beta-endorfinas y catecolaminas (norepinefrina) en el sistema nervioso central.

Efectos negativos

Disminución, hasta de un 15%, de la capacidad de los glóbulos rojos para transportar oxígeno, por unión del monóxido de carbono (CO) a la hemoglobina, incrementando el riesgo de enfermedad coronaria.^{15, 18}

El cigarrillo contiene, además, gases tóxicos (como ácido cianhídrico, óxido de hidrógeno, óxido nitroso, ácido fórmico, fenoles, entre otros) los cuales se consideran responsables de la tos y la broncoconstricción inmediatas al consumo y tardíamente alteran el barrido mucociliar, disminuyen la secreción mucosa y aumentan la incidencia de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).^{14, 18}

El cigarrillo contiene en promedio un 12% de alquitrán,¹⁸ el cual por sí mismo es un carcinogénico directo, promueve cambios malignos en las células pues contiene en su estructura nitrosaminas no volátiles y aminas aromáticas que se liberan principalmente durante la combustión de la porción terminal del cigarrillo. Afecta tanto a los fumadores activos como a los pasivos.^{13, 18}

Otro componente del humo es la acroleína que, además de ser irritante de la mucosa, favorece la invasión por *Staphylococcus aureus*, al disminuir la capacidad de resistencia al microorganismo.^{19, 20}

La cantidad de nicotina es variable según la marca de cigarrillo, entre 3 mg y 15 mg por unidad, de los cuales se absorben hasta 2 mg. Los cigarrillos que contienen «baja cantidad de nicotina» o cigarrillos "light", presentan los mismos efectos nocivos de los tradicionales, porque la persona se habitúa a un nivel sérico alto de nicotina que obtiene prolongando la inhalación y aumentando la frecuencia de la misma, con lo cual igualmente se produce incremento del

gasto cardíaco, de la presión arterial, del tono vascular y disminución del flujo coronario, lo que favorece la aparición de arritmias. El cigarrillo produce además movilización y utilización de ácidos grasos libres, lo que a largo plazo afecta la pared endovascular y contribuye a la formación de placas ateroscleróticas.^{4, 14, 15, 18, 21} Fumar disminuye el flujo sanguíneo en las arterias coronarias estenosadas, con o sin vasoespasmó, potenciando la disfunción endotelial en pacientes con hipercolesterolemia.²²

Varios estudios^{15, 21-25} han evidenciado que los fumadores coagulan más rápidamente, lo cual se explica por el incremento de la agregabilidad plaquetaria y la disminución en la sobrevivencia de las plaquetas, lo que ocasiona un menor tiempo de sangrado. La formación de los trombos plaquetarios no es prevenible por la aspirina en los pacientes fumadores.²⁶

Varios estudios realizados²⁷⁻²⁹ confirman que fumar cigarrillo está asociado con un incremento en la mortalidad por enfermedad cardiovascular. Estos autores hallaron evidencia de disfunción plaquetaria en los fumadores, *in vivo*, antes de que la enfermedad cardiovascular se manifestara abiertamente.²⁹ Hubo consistencia con la hipótesis de que el defecto plaquetario en fumadores crónicos es reflejo claro del daño de la pared vascular, inducido por fumar.³⁰ Los aneurismas aórticos abdominales se expanden más rápidamente en los fumadores (a una rata del 20 al 25%) en comparación con los no fumadores, siendo el uso de tabaco el único factor de ries-

go consistente.²⁹ En un seguimiento prospectivo realizado con 1.743 pacientes, los aneurismas de los fumadores se expandían a un promedio de 0.29 cm por año.²⁹

Está claramente demostrado por varios estudios^{15, 21, 23, 31-33} que el consumo de cigarrillo es el factor de mayor riesgo para que se presente reestenosis de las arterias coronarias luego de una angioplastia,^{22, 34-37} nuevas trombosis luego de la terapia trombolítica y mayor morbimortalidad luego de una cirugía por bypass.³⁸

La nicotina, en unión con el monóxido de carbono y el cadmio presentes en el humo del cigarrillo, produce un aumento de enfermedad coronaria con un riesgo 2 a 4 veces mayor de muerte de origen cardiovascular comparado con los no fumadores. Este riesgo es directamente proporcional al consumo.^{18, 29, 32}

El fumar puede promover enfermedad aterosclerótica a través de mecanismos relacionados con factores de riesgo cardiovascular denominados emergentes o noveles, como son los factores de inflamación y de niveles altos de homocisteinemia. Esto se sugirió después de examinar los datos recolectados durante la tercera encuesta nacional de salud y examen nutricional de los Estados Unidos (NHANES III)³⁹. En el estudio, dirigido por el Dr. Bazzano y colaboradores, se analizaron datos de 4.187 fumadores corrientes, 4.791 exfumadores y 8.375 individuos que nunca

habían fumado, mayores de 18 años; de estos datos se obtienen reportes que demuestran una relación fuerte positiva, independiente y de dosis-respuesta entre fumar cigarrillo y niveles elevados de proteína C reactiva (OR:1.98, $P < 0.001$), fibrinógeno (OR:2.15, $P < 0.001$) y homocisteína (OR:2.10, $P < 0.001$). Este hallazgo proporciona elementos para investigar el papel del cigarrillo en el desarrollo de la aterosclerosis.⁴⁰

En los pacientes diabéticos se incrementa el riesgo de amputaciones por isquemia tisular al disminuir el flujo en las extremidades.^{13, 18}

El cáncer de pulmón es 10 veces mayor en pacientes fumadores, incluso en quienes fuman poca cantidad y es 15 a 20 veces mayor en pacientes fumadores de 2 o más paquetes al día.

Los fumadores presentan más tos matutina con producción de esputo, ronquera, alteración del patrón respiratorio, cuadros gripales más severos y duraderos que los no fumadores y hasta el 90% pueden desarrollar algún grado de bronquitis crónica y/o enfisema.

Está claramente establecida la relación del tabaquismo con diferentes tipos de cáncer.^{13, 17, 41-43} El cigarrillo se ha asociado como causa principal de cáncer de las cavidades bucal, laríngea, pulmonar y esofágica. También contribuye en la formación de cánceres de vejiga, riñón, páncreas, estómago, cervicouterino y hematopoyéticos.

El fumar crónicamente se asocia al desarrollo de dermatosis.⁴⁴ Los dientes y los pulpejos de los dedos se pigmentan de forma característica debido a los alquitranes que contiene el cigarro; adicionalmente, se aumenta la sudoración corporal.⁴⁵

Los bebés de madres fumadoras tienen bajo peso al nacer y un mayor riesgo de muerte gestacional o neonatal, inducida probablemente por la absorción de cadmio y cianuro.^{46, 47}

Durante la lactancia hay un déficit de yodo en la leche materna de fumadoras, lo cual puede llevar a daños cerebrales irreversibles en el bebé; por lo cual si la madre es incapaz de suspender el cigarrillo, se aconseja reemplazar este elemento.⁴⁸

Parece existir una asociación entre la exposición de varones *in útero* a los componentes del cigarrillo y una reducción en la calidad del semen y del tamaño testicular en la adultez.⁴⁹

Hay un incremento del riesgo de infección en heridas quirúrgicas en pacientes fumadores, aún en heridas menores.⁵⁰

En los fumadores pasivos se incrementan las cefaleas.⁷

En los hijos de padres fumadores, expuestos pasivamente al humo del cigarrillo, aumenta la incidencia de infecciones respiratorias y asma. En general, en los niños aumentan los síntomas por irritación de las mucosas y

conjuntivas e incluso esta irritación puede asociarse con la aparición de cefaleas.⁵¹ Además, se ha encontrado una disminución marcada de la interleucina-10 en niños fumadores pasivos con diagnósticos de asma y/o atopias.⁵² Respecto a este efecto es importante destacar que el humo del cigarrillo puede permanecer por largos períodos de tiempo en el ambiente y por lo tanto no basta con "no fumar en presencia de los niños", sino que es necesario no hacerlo en el hogar, espacios cerrados o lugares donde ellos permanezcan con frecuencia.

No obstante, es necesario explicar al paciente, a manera de motivación, que cuando se suspende el consumo del cigarrillo, disminuyen los riesgos de enfermedad e incluso puede equipararse con el riesgo de los no fumadores; si la enfermedad ya se ha instaurado, se evita la progresión acelerada de la misma.²

INTERACCIONES DEL CIGARRILLO CON MEDICAMENTOS Y SU DOSIFICACIÓN

Fumar induce el metabolismo hepático de la CYP450, lo cual puede afectar la depuración o la acción de varios medicamentos, requiriendo en ocasiones dosis mayores de benzodiazepinas, imipramina, betabloqueadores, Teofilina, Lidocaína y Flecaína entre otros. Por el contrario, cuando los pacientes dejan de fumar pue-

den requerir disminución de la dosis de los anteriores medicamentos.^{4, 41}

Debido al efecto vasoconstrictor del cigarrillo en la piel, se disminuye la absorción de la insulina por vía subcutánea, lo cual puede dificultar su dosificación adecuada.^{4, 41}

El consumo de etanol y cigarrillo tienen acción sinérgica en relación con sus efectos estimulantes y ansiolíticos, asociándose al aumento en el deseo de consumo ("craving"); como consecuencia existe una prevalencia tres veces mayor de fumadores entre la población alcohólica y diez veces más alcohólicos entre la población fumadora.⁵³

¿POR QUÉ SE FUMA Y POR QUÉ SE LLEGA A LA ADICCIÓN?

Existen múltiples y complejos factores por los cuales se puede llegar a ser un fumador. Éstos están íntimamente relacionados con el entorno social y con el estado neurofisiológico y psicológico (estados depresivos, ansiedad, etc.) El proceso por el que se llega a la adicción es un acto secuencial que comprende varias fases, a saber:

1. Fase de iniciación: es un momento de experimentación; generalmente se vive en la adolescencia o adultez temprana y se da como un período de probar sensaciones nuevas o caer en tentaciones. Hay quienes sólo llegan hasta esta etapa y cesan casi de inmediato sin correr mayor riesgo de reto-

marlo. Sin embargo, los estudios han demostrado que quien se habitúa al cigarrillo en esta etapa, continuará fumando por lo menos durante los siguientes 10 años.⁵⁴

2. Fase de transición: este momento está fuertemente influenciado por el medio ambiente y aspectos psicosociales que rodean al individuo. Es un período bastante crítico, sobre todo en los adolescentes y personas con inestabilidad emocional, ya que son fácilmente influenciables. En esta etapa quienes fuman 4 cigarrillos o más llegarán a la tercera etapa y tendrán serios problemas con la adicción a esta sustancia.

3. Tercera fase: básicamente se presentan dos caminos, uno en el cual se adquiere el hábito de fumador y otra en el que, luego de la segunda etapa, se termina por dejarlo.

Existen múltiples factores relacionados con dejar o no de fumar. Para su mejor comprensión los agruparemos en tres grandes grupos:

Factores fisiológicos: de este tipo existen tres grandes factores que hacen que el fumador no desee dejar su adicción:

- Temor a sentir los efectos displacenteros de abstinencia de la nicotina.
- El deseo de experimentar nuevamente los efectos placenteros descritos.
- Las alteraciones bioquímicas cerebrales asociadas al consumo de cigarrillo y que refuerzan las dos anteriores.

Factores psicológicos y médicos

- Estrés: entre más inadecuado sea el manejo del estrés cotidiano, más difícil le será al fumador dejar la adicción.
- Bajo rendimiento laboral: los adictos interrumpen más sus actividades laborales para poder fumar. La mayoría de las empresas han acondicionado lugares, por lo que las personas deben desplazarse a estos sitios durante un tiempo promedio de 5 minutos para fumar un cigarrillo y emplean en promedio una hora diaria para fumar 12 cigarrillos, lo que representa entre 24 y 30 horas perdidas al mes, equivalentes a casi cuatro días de ausentismo laboral mensual.
- Patologías psiquiátricas: de acuerdo con la Asociación Americana de Psiquiatría, en 1996, la mayoría de las adicciones al cigarrillo se relacionan estrechamente con problemas psiquiátricos de base como alcoholismo, depresión, ansiedad, neurosis, esquizofrenia, etc., en los que se busca lograr efectos positivos que mejoren la condición anímica.

Factores sociales y demográficos

Mientras más alto sea el nivel de vida de un país, más favorable es el pronóstico para dejar de fumar, porque en general se cuenta con mejores programas de promoción y prevención, más recursos para inversión social, acceso fácil a los servicios de salud y un manejo más integral del tabaquismo. Las condiciones

socioeconómicas de los países del tercer mundo constituyen un obstáculo para el tratamiento, por lo que es esencial optimizar los recursos disponibles, empezando por la educación, orientación y motivación del paciente. Dentro de este proceso es necesario socavar las objeciones de índole económica que argumentan la mayoría de los pacientes y responder preguntas tales como:

- ¿Cuánto dinero gasta en un año en el consumo de cigarrillos?
- ¿Cuánto dinero ha gastado en cigarrillos a lo largo de su vida de fumador?
- ¿Cuánto dinero ahorrará en los próximos diez o veinte años al dejar de fumar?

Así, cuando la persona fuma alrededor de una cajetilla de cigarrillos al día, con un valor promedio de \$2,000 y gasto mensual de \$60.000, la "inversión" anual en cigarrillos, sumada a un interés compuesto del 1,5% al mes, genera un costo de \$782.473 al año que, ajustado a 10 años de consumo, representa un costo de \$19.877.291 y proyectados a 20 años un costo total (con intereses acumulados sumados al capital) de \$138'531.262 (ciento treinta y ocho millones de pesos por veinte años de consumo).⁵⁵

La respuesta obvia a los anteriores interrogantes es que los costos de un tratamiento para dejar de fumar son insignificantes comparados con los costos que se derivan del consumo, y ello sin contar los gastos adicionales que tendrá que asumir el sistema de salud o la perso-

na, a consecuencia de las enfermedades y complicaciones derivadas del hábito de fumar.

La meta: dejar de fumar

Existe un número tal de fumadores en todo el mundo, que implementar programas clínicos de tratamientos masivos para dejar de fumar es casi imposible, y a esto se le suma que la mayoría de los fumadores no creen necesitar de ayudas para dejar de fumar y pocas veces acuden a instituciones médicas por este motivo. Sin embargo, desde el punto de vista médico de estos programas, son esenciales, dado que los pocos que buscan una asesoría por voluntad propia y/o los que tienen alguna patología grave a consecuencia del tabaquismo, se acercan a los médicos esperando encontrar una solución fácil o la panacea para dejar de fumar; obviamente estas no existen, pero con una guía apropiada y programa especializado es posible ayudar a estos fumadores a dejar el cigarrillo. Por tanto todo médico debe estar preparado para estos casos.

El proceso para dejar de fumar es complejo y requiere de una preparación adecuada que incluye varios estadios.^{1, 13, 14}

1. Precontemplación: el paciente sabe que no es bueno fumar pero no lo acepta totalmente.
2. Contemplación: acepta que no es bueno fumar y cae en la cuenta de por qué no debe fumar.
3. Preparación: toma la decisión de dejar de fumar y empieza a cambiar una

serie de aspectos mentales y psicosociales en su estilo de vida para iniciar un tratamiento.

4. Acción: se inicia el proceso de suspensión del consumo.
5. Mantenimiento y recaídas: ocurren la gran mayoría de las veces antes de dejar el cigarrillo definitivamente, se caracterizan por períodos de abstinencia de duración variable, intercalados con episodios de consumo en los que se aumenta la cantidad de cigarros.
6. Finalización.

Motivar lo suficiente para lograr el objetivo

Es imperativo colocar en la balanza del paciente los beneficios que le traerá dejar de fumar mostrándole por qué tienen mayor peso que los aparentes "beneficios" que obtiene fumando. Cabe enfatizar que las ganancias y beneficios por dejar de fumar deben quedar muy claros antes de iniciar cualquier terapia, pues cuando el paciente tambalee, servirán de motivación y apoyo para continuar el proceso de abstinencia y no recaer.

Frank B. Hu y colaboradores⁵⁶ realizaron un seguimiento a un grupo de 85.941 mujeres entre 34 y 59 años de edad. Se observaron desde 1980 hasta 1994 (Nurses' Health Study). Hubo un decremento del 68% en la incidencia de enfermedad coronaria debido a cambios en el estilo de vida. Dejar de fumar representó directamente un 13% de la reducción en incidencia de enfermedad coronaria, lo cual es muy halagador para quienes aspiren a dejar el cigarrillo.

Las motivaciones, al igual que el tratamiento, deben individualizarse y ser adaptadas a la historia vital que cada paciente narre y que haya favorecido su adicción.

Algunos de los siguientes aspectos pueden ser útiles para una buena motivación al momento de dejar el cigarrillo:^{17, 57}

Para adolescentes:

- Mal aliento
- Pigmentación de los dientes
- Pérdida de la autonomía (el cigarrillo controla a la persona)
- Irritación laríngea
- Odinofagia
- Tos
- Disminución del rendimiento deportivo

Para embarazadas:

- Aumento de la tasa de abortos
- Bajo peso al nacer

Para los padres:

- Disminución de las enfermedades respiratorias en sus hijos
- Brindar un buen ejemplo de comportamiento

Para fumadores recientes:

- Más fácil la interrupción del consumo
- Dejar de fumar mejora la calidad de vida

Para los adultos asintomáticos:

- El riesgo de enfermedad coronaria es dos veces mayor que en la población no fumadora
- Hay riesgo de sufrir cáncer de pulmón 10 veces mayor

- El riesgo de sufrir enfisema es 6 veces mayor que en los no fumadores
- Mostrar los costos del consumo de cigarrillos tanto económicos como psicosociales
- Hacer notar la halitosis
- Mostrar el rechazo social
- Aparición acelerada de arrugas

Para los adultos sintomáticos:

- Empeora las manifestaciones de infecciones de vías respiratorias
- Produce disnea, tos y odinofagia
- Produce gingivitis, esofagitis e incrementa el sangrado de úlceras pépticas
- Anginas de pecho
- Claudicación
- Osteoporosis

Para cualquier fumador:

- Mejora el rendimiento durante el ejercicio

Los riesgos de sufrir patologías disminuirán notablemente al dejar de fumar y al cabo de los años se equiparán con los de los no fumadores.

- Dejar de fumar mejora la calidad de vida.
- La esperanza de vida de un fumador de 30 años-paquete es aproximadamente 18 años más corta que la de quien nunca ha fumado, por lo que abstenerse prolonga la vida varios años.⁷
- El rechazo y presión a los que se ven sometidos los fumadores se tornará apoyo cuando deje de fumar, e incluso puede contribuir a mejorar las relaciones interpersonales.

- Es importante enterar al paciente de que, aunque en un comienzo sentirá deseos de fumar, esto será temporal y que hay alternativas conductuales, farmacológicas, actividades deportivas, recreativas y/o cualquier otra de su gusto que podrán ayudarlo constituyendo un apoyo importante para disipar la ansiedad y el estrés que propician las recaídas.
- Una buena forma de motivar a alguien a dejar el cigarrillo, es mostrar objetivamente el gasto que hace para sostener su adicción, dándole a conocer cifras reales del costo por año que le implica su consumo: alrededor de 20 millones de pesos año para fumadores de 10 años-paquete.
- Uno de los mayores temores para dejar de fumar, especialmente entre las mujeres, es el consecuente aumento de peso, lo cual se convierte en una excusa constante para retomar el consumo de cigarrillo. Dicho aumento se relaciona tanto con la supresión de nicotina en el organismo como con una mayor ingesta de alimentos.^{13, 54.}
⁵⁸ Al respecto, es importante tener en cuenta que el incremento de peso promedio por dejar de fumar es de 2,5 Kg y que sólo una pequeña proporción llega a aumentar más 9 kg (un 3,5% de los pacientes) e incluso hay quienes no cambian su peso.¹⁷ Dos tácticas que pueden emplearse para evitar este aumento de peso y que disminuyen la ansiedad son consumir alimentos bajos en calorías cuando se presente la ansiedad (ej: tiras de zanahoria, astillas de canela, trozos de apio, etc.) y realizar o aumentar el ejer-

cicio diario que, por otro lado, estaría mejorando la condición física del fumador.

- Otro factor de salud importante que se relaciona con dejar de fumar es evitar enfermedades graves relacionadas con el uso del cigarrillo (ej: enfermedad coronaria, enfermedad cerebrovascular y/o EPOC).

Una buena salud mental: clave para el tratamiento del tabaquismo

Más que una estrategia para el tratamiento de la adicción al cigarrillo, ayudar a mejorar el estado mental del paciente es una responsabilidad del médico tratante pues, como se señaló previamente, las personas emocionalmente inestables son más susceptibles a abandonar el tratamiento y a sufrir recaídas.⁵⁹ Este manejo debe ser interdisciplinario y quienes lo realizan deben estar en comunicación constante y retroalimentarse respecto al paciente.

La salud mental tiene varios puntos importantes que deben tenerse en cuenta:^{18, 58}

- Detectar y tratar otras adicciones y/o trastornos psiquiátricos.
- Identificar cuáles son los diferentes problemas del paciente que influyen su consumo de cigarrillo y, si es del caso, intervenirlos antes de tomar cualquier medida con el tabaquismo.
- Usar un programa individualizado y adecuado, prestando un buen asesoramiento para el tratamiento del taba-

quismo y, de ser necesario, ingresar al paciente a un programa hospitalario interdisciplinario para dejar de fumar.

- Realizar un buen tratamiento farmacológico que permita usar terapias de reemplazo de la nicotina y terapias no nicotínicas (ver más adelante), haciendo que el proceso de abstinencia sea lo más fisiológico y menos traumático posible, y por ende, evitar en gran parte las recaídas.
- Proporcionar al paciente un buen acompañamiento durante el proceso de recuperación, incluyendo el seguimiento telefónico para apoyar su evolución.

Diagnóstico y valoración del grado de adicción

Valorar hasta qué punto la adicción está comprometiendo al paciente en cuanto a su salud, estado psicosocial y relaciones interpersonales es importante, porque nos permitirá saber cómo abordar el manejo.

El diagnóstico se debe hacer evaluando los diferentes factores que influyen en el consumo, a saber:^{18, 54, 58-60}

Valoración fisiológica de la adicción

En ésta se puede observar qué tan extensa y severa es la adicción a la nicotina y qué asistencia puede necesitar durante la abstinencia. Se deben tener presentes varios puntos importantes:

- Si alguna vez ha intentado dejar de fumar y las dificultades y síntomas de abstinencia que ha presentado previamente. Es importante aclarar que dichos intentos y recaídas no se relacionan con la cantidad de cigarrillos consumidos.
- La medición de otras sustancias psicoactivas es de gran ayuda en la toma de decisiones respecto al tratamiento.

En este punto resulta útil el empleo del test de Fagerström o DSM IV para la valoración de dependencia de la nicotina, el cual será positivo con un puntaje mayor de 7, a saber:⁶¹

Preguntas	Respuestas	Puntos
1. Luego de despertar ¿al cuánto tiempo se fuma su primer cigarrillo?	Hasta 5 minutos De 6 a 30 minutos De 31 a 60 minutos Más de 60 minutos	3 2 1 0
2. ¿Le cuesta abstenerse de fumar en lugares no permitidos? (p.ej. cines, bibliotecas)	Sí No	1 0
3. ¿Qué cigarrillo detestaría dejar de fumar?	El primero del día Los demás	1 0
4. ¿Cuántos cigarrillos, en promedio, fuma usted al día?	10 o menos 11-20 21-30 31 o más	0 1 2 3
5. ¿Fuma usted más durante las primeras horas de la mañana que durante el resto del día?	Sí No	1 0
6. ¿Fuma, aunque esté tan enfermo que deba permanecer en la cama?	Sí No	1 0

Test de Fagerström

Según la puntuación la dependencia se clasifica en:

0 a 2: Muy bajo

3 a 4: Bajo

5: Moderado

6 a 7: Alto

8 a 30: Muy alto

Valoración psicológica

Una buena historia clínica, que incluya la respuesta a las siguientes preguntas, es esencial para la valoración del paciente y el diagnóstico adecuado.

- ¿A qué edad empezó a fumar cigarrillo?
- ¿Por qué lo inició?
- ¿Con qué frecuencia fuma?
- ¿Qué lo incita a consumir más?
- ¿Qué lo motiva a dejarlo?
- ¿Cuántas veces ha intentado dejarlo?
- ¿Cuál ha sido la abstinencia más prolongada que ha logrado?
- ¿Con qué asocia su consumo?
- ¿Con cuál mano fuma?
- ¿Cuántos cigarrillos fuma al día?
- ¿Por qué cree que recayó?

En lo posible se debe pedir al paciente que observe su comportamiento durante, al menos, una semana para responder adecuadamente las preguntas y suministrar así una información valiosa que permita tanto orientar el tratamiento requerido como ayudarle a tomar conciencia de su adicción, permitiéndole encontrar causas que, una vez corregidas, le ayudarán a dejar el cigarrillo con mayor facilidad.

En caso de ser muy tedioso para el paciente o que esté apático al respecto, este seguimiento se hará durante 24 horas de un día de rutina.

En esta valoración, el paciente debe tener muy claro por qué quiere dejar de fumar y quedar convencido de querer hacerlo.

Valoración de la actitud y la cognición

En el aspecto cognitivo son importantes dos aspectos:

¿Qué beneficios espera conseguir al dejar el cigarrillo? y ¿Cuáles son sus expectativas respecto a si será o no capaz de seguir con el proceso?. Esto nos permite definir el apoyo que va a requerir.

Significado emocional del cigarrillo

El hecho de que el cigarrillo tenga un significado especial para el fumador, especialmente si está relacionado con su propia imagen, la seguridad en sí mismo o la imagen que proyecta ante los demás, hace que se dificulte el dejarlo y, por lo tanto, se requiere desmitificar estos aspectos, haciéndole ver que el cigarrillo no le confiere ninguna cualidad nueva, simplemente estimula la manifestación de cualidades que ya existen en él.

Valoración social

Respecto a este punto hay tres aspectos importantes: Número de fumadores entre las personas con quienes

convive, el apoyo que recibe en su entorno al dejar de fumar y la presión social por parte de sus conocidos para dejar de hacerlo. Es importante, sobre todo en adolescentes, saber si sus padres fuman o no, y si lo hacían desde antes de su nacimiento; en caso de ser así, esto nos indicará que será más difícil lograr la abstinencia en el paciente y posiblemente se requerirá el abordaje de toda la familia para cesar el consumo.

TRATAMIENTOS PARA DEJAR DE FUMAR

Existen tratamientos generales y específicos para dejar de fumar: los primeros se relacionan con las campañas de promoción y prevención en contra del tabaquismo y los segundos, con los tratamientos dirigidos al individuo de manera particular.^{1, 18, 41, 54, 58, 62, 63}

Solamente se puede afirmar que un paciente ha tenido éxito en un proceso terapéutico para tabaquismo después de transcurridos por lo menos 12 meses de abstinencia. Los tratamientos de que se dispone son: conductuales-cognitivos, terapias alternativas, terapias tanto complementarias como de grupo y terapias farmacológicas. La farmacoterapia ha sido dividida en:

1. Terapias de sustitución (chicles, parches, spray o inhaladores de nicotina).^{3, 64, 65}
2. Terapias farmacológicas sin nicotina (Bupropión, Clonidina).^{3, 65}
3. Terapias antagonistas o de bloqueo (Mecalamina, Naltrexona).³
4. Terapias aversivas (acetato de plata).³

Según una guía realizada por Fiore y colaboradores,^{5, 66, 67} basados en un metanálisis que incluyó estudios entre 1975 y 1999, la farmacoterapia debe hacer parte integral del manejo del tabaquismo, excepto en quienes fuman menos de 10 cigarrillos por día, embarazadas y/o en período de lactancia. Se debe recurrir primero a medicamentos de primera línea como Bupropión, chicles de nicotina, parches transdérmicos, spray nasal e inhaladores, los cuales han sido aprobados por la FDA, y en caso de que estos fallen o no se obtengan los resultados esperados, se deben considerar los medicamentos de segunda línea, que aunque no han sido aprobados por la FDA con esta indicación específica, sí han mostrado alguna efectividad en el tratamiento; entre estos tenemos Clonidina, Nortriptilina o la combinación de los medicamentos de primera línea. Se recomienda además incluir terapias conductuales y motivacionales cuya efectividad está relacionada directamente con la intensidad de las mismas.⁶⁷ Por último, en esta guía se recomienda especial atención a grupos como: minorías étnicas, mujeres embarazadas, pacientes psiquiátricos, hospitalizados, fumadores de otras sustancias diferentes al cigarrillo, niños, adolescentes y ancianos, pues los resultados nefastos del cigarrillo se exacerban en estas condiciones.

Así mismo existen numerosas guías para dejar de fumar y cada una emplea su propia técnica, pero sea cual sea la escogida se debe tener presente un enfoque integral.

Para facilitar el trabajo y la mejoría del paciente que consume cigarrillo se ha dividido el tratamiento en tres etapas.

1ª Etapa: comprometerse con el cambio y establecer metas

Durante esta etapa el paciente siente por primera vez la necesidad de dejar de fumar y entra en conflicto con respecto a abandonar o no el proceso.

Hay cuatro pasos para llegar a comprometerse con el cambio:

1. Examinar el riesgo-beneficio de dejar de fumar, de acuerdo con la situación médica, familiar y social, resaltando el daño ocasionado a todas las personas con quienes convive y a quienes convierte en fumadores pasivos.
2. Revisar los esfuerzos anteriores por dejar de fumar y dejar muy claro que en cada nuevo intento se debe comenzar de cero.
3. Resaltar el hecho que las recaídas previas no implican necesariamente que el nuevo tratamiento fracasará.
4. Analizar cuáles factores contribuyeron en las recaídas anteriores para modificarlos y tratarlos según el caso.
5. Establecer metas específicas comenzando por unas pequeñas y a corto plazo. Es importante que el paciente tenga presente cada día la filosofía de: "Me abstendré por el día de hoy".

Si no existen otros factores concomitantes, esta primera etapa puede concertarse durante la primera cita.

2ª Etapa: actuar

Una de las estrategias más socorridas para el tratamiento del tabaquismo es infundirle miedo al enfermo, pero las técnicas para amedrentar al paciente son inadecuadas por varias razones: Los pacientes expuestos al mensaje transmitido a través del miedo pueden percibir que la probabilidad de que esto ocurra es remota o que se trata de un acto de "terrorismo médico". Si se le recomienda a los individuos que dejen de fumar, básicamente por las consecuencias nocivas para su salud, lo único que harán es rechazar, cuestionar o racionalizar la recomendación y no cumplirla, justificándolo con la trillada frase "de algo me tengo que morir", además, si con el miedo se genera suficiente ansiedad puede ocurrir el efecto contrario al deseado. Generar otras emociones no produce la misma tensión que causa el miedo pero resulta más eficaz para modificar las ideas y la conducta. Por ejemplo, frases en que se realce el amor, la alegría o la responsabilidad parental pueden ser motivaciones muy potentes para algunas personas.

En esta etapa se procede a instaurar ya el número de sesiones, las terapias de grupo y/o individuales, costo del tratamiento, contrato escrito (éste nos permite un compromiso mayor por parte del paciente) y plan a seguir. Se debe elaborar teniendo presentes las necesidades, metas y facilidades del paciente, evitando así las disculpas para eludir el compromiso adquirido con él mismo.

En ésta se instauran los siguientes enfoques:

Técnicas que disminuyen la dependencia psicológica

Tratamiento cognitivo-conductual

Son extrapoladas de tratamientos de otro tipo de trastornos cognitivo-conductuales.

- Estrategias para cambios de conducta.

Consisten en estrategias para modificar la conducta y se usan varias formas:

- Evitar las situaciones que aumenten el deseo o la urgencia de fumar, en especial durante el tratamiento.
- Sustituir las actividades por alternativas incompatibles con el uso del cigarrillo: relajaciones, ejercicios y hasta golosinas bajas en calorías.
- Producir una reestructuración cognitiva que permita ver el consumo de cigarrillo como un acto perjudicial y no como un beneficio; ej: cambiar el pensamiento de: "Qué bueno un cigarro después de comer" por el de: "Estoy dañando mi corazón y mis pulmones después de comer".
- Contar con el apoyo y estímulo familiar, de amigos y compañeros de trabajo para su proceso de dejar de fumar.

Gratificaciones

Son una importante motivación para lograr que el fumador se sienta bien con

su decisión de dejar el cigarrillo. Se puede hacer un programa de recompensas por fechas según los logros que el paciente obtenga con su proceso y se puede combinar haciendo uso de los mecanismos empleados para el tratamiento cognitivo-conductual.

Este mecanismo, aunque puede parecer una idea «absurda», resulta ser vital para que la persona que se encuentra en el proceso de dejar de fumar, refuerce la credibilidad en sí misma.

Contrato

Básicamente es un acuerdo en el que el paciente accede a dejar de fumar y plantea las actividades a realizar y alternativas que usará para momentos de ansiedad. Más que comprometer al paciente en un proceso, el contrato le permite recordar sus metas iniciales, por lo que debe ser revisado y reformado semanalmente mientras dure el proceso. Debe contener puntos como son:

- Fecha en la cual desea dejar de fumar
- Motivo para dejar de fumar
- Pasos a seguir cuando haya factores que interfieren con el proceso
- Plan a seguir una vez se solucionen las dificultades
- Un ahorro diario equivalente al dinero gastado en cigarrillos previamente. Al final del mes usará ese dinero en otras cosas establecidas como meta.

Técnicas aversivas no farmacológicas

Son técnicas usadas desde la antigüedad y buscan hacer de fumar una actividad desagradable. Algunas de estas técnicas consisten en:

- Fumar rápidamente hasta terminar una cantidad mayor de cigarrillos de la que se fuma en el día (dos o tres veces más, fumando cada 4-6 segundos).
 - Sostener el cigarrillo con la mano contraria para sentirlo extraño, con el filtro hacia afuera y con dedos diferentes (por ejemplo entre el tercer y cuarto dedo).
 - Sostener el cigarrillo en la boca manteniéndola cerrada hasta que se termine, sin retirarlo ni siquiera para respirar.
 - No portar cigarrillos para tener que comprar y sólo uno por vez.
- Estas técnicas son muy útiles en quienes comienzan a fumar, especialmente los adolescentes y adultos jóvenes. Son efectivas al provocar incomodidad y en algunos casos síntomas leves y molestos.

Hipnosis

Se usó como parte de la terapia para dejar de fumar. Se lleva a cabo en dos formas:

La primera es la terapia grupal, con una sola sesión y que tiene como objetivo estandarizar las instrucciones básicas del tratamiento, la cual ha logrado que en 6 meses logren dejar el cigarrillo entre 20%-40% de los que inician el proceso.^{68,69}

La segunda se usa como una forma de explorar los motivos para fumar y dejar de fumar de cada paciente, para así poder incorporar otras ayudas técnicas. La hipnosis ha mostrado en algunos estudios una disminución de la adicción en 6 meses entre 50%-68%⁷⁰ y, aunque se requieren más estudios al respecto, no se descarta como una buena posibilidad coadyuvante.

Técnicas de relajación

Una de las causas frecuentes de abandono del proceso se debe a la incapacidad de manejar el estrés.⁷¹ Esto hace que las terapias de relajación sean de gran utilidad en este proceso.

Existen muchos tipos de relajación (yoga, manejo de la respiración, meditación, ejercicios, etc.), cuyo beneficio en los fumadores consiste en mejorar su rendimiento en las actividades al desarrollar un mayor autocontrol y lograr una relajación fisiológicamente activa.

Técnicas que disminuyen la adicción fisiológica

Terapias de reemplazo nicotínico

- Chicles de nicotina

Los chicles de nicotina han demostrado en más de 50 estudios, de ellos 4 meta-análisis, una eficacia del 40%-60% a los 12 meses para el tratamiento del tabaquismo en combinación con terapia conductual.⁷²⁻⁷⁴ Los chicles se suministran durante los tres primeros meses.

Su presentación es de 2 y 4 mg. El elegir una u otra concentración depende de si se trata de un fumador "normal" o uno pesado (más de 30 cigarrillos por día). La dosis diaria no debe exceder las 30 gomas. Debe masticarse lentamente y 2-3 veces por vez, sin deglutir la saliva y luego guardarla entre las mejillas en un sitio diferente al inicial. La nicotina difundirá a través de la mucosa yugal a los 2 ó 3 minutos quitando así el deseo de consumo. No se debe tener por más de una hora en la boca. El pH bajo bloquea la absorción de la nicotina por lo cual no se deben ingerir bebidas ácidas como las colas, café, cítricos, etc.

Luego de 3 a 4 semanas de iniciar su uso se puede comenzar una reducción gradual de la dosis/día en 1 a 2 gomas por semana.

Entre los efectos adversos se han descrito: dolor mandibular, molestias dentales, disgeusia, pirosis lingual y orofaríngea, epigastralgia, náuseas. Sin un adecuado seguimiento médico se corre el riesgo de generar dependencia hasta en un 10% de los pacientes.

Están contraindicados en patologías dentales y de la articulación temporomandibular, enfermedades inflamatorias de la orofaringe, úlcera gastrointestinal activa, infarto agudo de miocardio, angina, arritmias cardíacas y lactancia.

Está disponible en Colombia en cajas de 30 gomas de 2 mg.

- Parches transdérmicos

Existe una gran variedad de parches según las marcas y formulaciones. Su liberación es más lenta y controlada que la de los chicles. Su eficacia se evidenció en cinco metaanálisis en los que oscila entre 17% y 26% al año de seguimiento, comparada con placebo⁷⁵ y ofrece mejor tolerancia que el chicle,^{72, 73, 74, 76} aunque no son mutuamente excluyentes; de hecho, la eficacia de los parches es mayor si se combina con chicle y terapia conductual, ya que se alcanzan concentraciones del 40-50% de la nicotina que tenía previamente el fumador reduciendo así la intensidad del síndrome de abstinencia.

Según la liberación hay dos tipos de parches con variaciones en la dosis: uno que libera la medicación durante 16 horas al día, en parches de 5, 10 y 15 mg y otro que libera nicotina durante 24 horas, de los que existen parches de 7, 14 y 21 mg. Su pico sanguíneo es entre 5 y 10 horas.

Se debe colocar en una zona de la piel que no tenga vello, entre el tórax y la cintura. Si es de 16 horas se aplica al levantarse y se retira al acostarse; si es de 24 horas se cambia al levantarse. Se debe colocar en un lugar diferente cada vez. La duración del tratamiento es de 6 a 12 semanas, pero la disminución de la dosis se inicia a partir de la 4ª semana. Entre los efectos adversos el más común lo constituye la dermatitis de contacto que puede presentarse

hasta en un 97% de los sujetos;⁷⁷ en menor porcentaje se presenta cefalea, insomnio y molestias al dormir (principalmente en los parches de 24 horas). Algunas reacciones dérmicas requieren la aplicación de esteroides tópicos. Se contraindica su uso en el caso de eczemas severos, alergia grave al adhesivo o enfermedades de la piel que puedan exacerbarse con el parche, úlceras gastrointestinales activas, lactancia y enfermedades coronarias.

Esta modalidad terapéutica debe ser importada porque no se fabrica en el país.

- Spray nasal

Se han hecho estudios sobre el spray nasal, combinándolo con terapias conductuales y se han encontrado abstinencias de 27% al año, comparadas con un 11% del placebo. Su rápido pico plasmático se compara al de la inhalación del cigarrillo. Además, se absorbe por la mucosa nasal con efectos rápidos en SNC.⁷⁸

Se debe usar un máximo de 5 dosis/hora sin exceder 40 dosis diarias (una dosis equivale a un puff de 0,5 mg cada puff), durante 6–8 semanas.

Su aplicación se debe hacer en la fosa nasal, inclinando la cabeza hacia atrás unos 30° permitiendo que entre en contacto con la mucosa durante 2–3 minutos; entre tanto la respiración debe ser bucal.

Entre los efectos adversos se encuentran: irritación nasal y ocular, rino-rrea, dolor de garganta, tos y la posibilidad de dependencia.

El spray nasal no está disponible en Colombia.

- Inhaladores de nicotina^{79,80}

Son semejantes a un cigarrillo, tienen un dispositivo en su interior con nicotina. Su absorción se produce en la cavidad oral y se debe esperar entre 1 y 3 minutos para el inicio del efecto. El contenido nunca debe ser deglutido pues es inactivado por el pH gástrico. Es útil en fumadores que necesitan sentir la sensación del cigarrillo en la boca.

Sus efectos adversos son similares a los del spray de nicotina generando tos e irritación traqueal; su uso entraña la posibilidad de dependencia luego de 12 semanas de utilización por lo que se debe reemplazar por parches o chicles en la mitad del tratamiento.

Este tipo de presentación no se encuentra en el país.

Para el uso de terapias de reemplazo de nicotina se debe tener en cuenta:

- Sopesar la relación riesgo/beneficio en el embarazo y la lactancia.
- En enfermedades cardíacas se pueden producir arritmias.
- No se deben usar en insuficiencia renal o hepática, DM descompensada, enfermedades endocrinas en general, úlcera péptica, hipertensión y enfermedad vascular periférica.

Terapias no nicotínicas

- Bupropión

Es un antidepresivo del que no se conoce con precisión el mecanismo de acción, pero se cree que actúa aumentando la dopamina en el sistema límbico y afectando las neuronas noradrenérgicas en el locus ceruleus.⁸¹⁻⁸³

La dosis inicial recomendada de Bupropión es de 150 mg en la mañana, una vez al día; si hay una buena tolerancia se aumenta a 150 mg dos veces al día a partir del día cuarto, con un intervalo mínimo de 8 horas entre las dosis. Se requiere una semana para obtener niveles estables del medicamento en la sangre, por lo tanto el tratamiento se inicia mientras el paciente aún está fumando y se suspende totalmente el consumo de cigarrillo a partir del octavo día de la administración del fármaco. Su uso debe durar máximo doce semanas, pero si a las siete semanas el paciente no ha cesado el consumo se debe discontinuar el medicamento. Está aprobado por la FDA, con la indicación de tratamiento del tabaquismo. El Bupropión ha mostrado ser efectivo en el tratamiento del tabaquismo en afroamericanos, pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), pacientes con recaídas recientes tratados previamente con Bupropión y en pacientes esquizofrénicos.^{67, 84-88}

Entre los efectos adversos más comunes están: boca seca, insomnio, astenia, hipotensión postural, convulsio-

nes, agitación y reacciones de hipersensibilidad.

No se debe suministrar concomitantemente con otros antidepresivos, anticonvulsivantes, licor, litio, haloperidol, ni en pacientes con antecedentes de bulimia, anorexia, trastorno bipolar o epilepsia.

- Clonidina

Es un agonista alfa 2 pre y postsináptico cuyo efecto se da principalmente por agonismo de los adrenoreceptores alfa 2 presinápticos de la parte inferior del tallo cerebral, especialmente en el núcleo solitario; estos receptores, al ser estimulados, inhiben la liberación de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) en el locus ceruleus, disminuyendo la ansiedad y la irritabilidad durante la abstinencia aguda por el cigarrillo y generando algún grado de sedación. Resulta útil para quienes no quieren usar terapias con nicotina (39% de efectividad comparada con 21% del placebo).

La dosis es de 150-450 mg/día por 2 a 6 semanas, asociada a terapia conductual. La administración en parches dérmicos es más efectiva que la oral. Varios estudios sugieren que la clonidina es un 70% más efectiva en mujeres que en hombres⁸⁹⁻⁹¹

La alta incidencia de efectos adversos del medicamento por vía oral aunada a que no se dispone de la presentación en parches en nuestro país, limita la

utilidad práctica de esta alternativa terapéutica. Los efectos adversos más frecuentes son boca seca, somnolencia, constipación, hipotensión postural, hipertensión de rebote y depresión.

- Otras terapias farmacológicas

Se han ensayado, con resultados variables, antidepresivos, ansiolíticos y anoréxicos (fluoxetina, doxepina, sertralina, paroxetina y otros) para disminuir la ansiedad y en algunos casos reemplazar los efectos de la nicotina; tratamientos que podrían ser útiles en fumadores con componente depresivo importante, pero aún no se ha demostrado su efectividad.⁶⁷ En un estudio realizado en el 2002,⁹² se concluyó que tanto el uso de Bupropión como el de antidepresivos tricíclicos como nortriptilina, eran eficaces en el manejo del tabaquismo, sin encontrarse una diferencia estadísticamente significativa en el uso de ambos medicamentos.

Terapias combinadas

Se han utilizado algunas combinaciones entre terapias de reemplazo de nicotina (chicles, parches, etc.) o de éstas con terapias no nicotínicas (Bupropión®), pero hasta ahora sólo se han obtenido resultados concluyentes con la combinación de chicle con el parche de nicotina la cual disminuyó la sintomatología por abstinencia pero aumentó el cese del tabaquismo.⁹³⁻⁹⁶ Las demás combinaciones, como el Bupropión® con parches de nicotina, se han estudiado pero aún no se han obtenido resultados concluyentes acerca de su eficacia.

Terapias antagonistas o de bloqueo

Mecamilamina

Bloquea competitivamente los receptores nicotínicos centrales y periféricos disminuyendo los efectos que producen bienestar. Se requieren dosis relativamente altas: 2,5 mg cada 12 horas inicialmente y con mantenimiento de 10-20 mg/día. Tiene múltiples efectos adversos entre los que se destacan boca seca, dolor abdominal, constipación, hipotensión, retención urinaria y cefalea e íleo. Se contraíndica su uso en caso de glaucoma, hiperplasia prostática, obstrucción uretral, estenosis pilórica y epilepsia. No está disponible en nuestro medio.^{53, 72-74, 97, 98}

Naltrexona

Es un antagonista de larga acción de los opioides endógenos que disminuye así los efectos positivos de la nicotina mediados por éstos. Sólo existen estudios preliminares que requieren mayor seguimiento para recomendar su uso.⁹⁹ Entre los efectos adversos se encuentran elevación de las enzimas hepáticas, náuseas, cefalea, insomnio y mialgias entre otros, que restringen su uso.

Terapias aversivas de tipo farmacológico

Buscan producir efectos desagradables cuando el paciente fuma, similar el efecto al del Disulfiram en el alcoholismo.

Acetato de plata

Esta medicación, combinada con el cigarrillo, produce mal sabor; sin embargo su uso se ha restringido por la posibilidad de intoxicación con plata (argirismo), cambios en el color de la piel y la ausencia de estudios que respalden su eficacia.¹⁰⁰ El empleo del acetato de plata no ha resultado más efectivo que el placebo o el chicle de nicotina en un estudio aleatorio pero no ciego que involucró a 496 pacientes de un programa para dejar de fumar. Después de un tratamiento de 12 semanas se obtuvieron tasas de abstinencia de 59%, 50% y 45% en los pacientes que recibieron chicles de nicotina, acetato de plata y placebo. A las 26 y 52 semanas no se presentó diferencia estadísticamente significativa entre los grupos tratados.¹⁰¹

¿Qué hay de nuevo en el tratamiento del tabaquismo?

En el afán de erradicar el consumo del tabaco se han promulgado desde leyes tendientes a disminuir la publicidad relacionada con el cigarrillo hasta la prohibición de fumar en lugares públicos, e incluso se han implementado concursos que retan a los fumadores a probarse a sí mismos para dejar el consumo. Igualmente, día a día, en la búsqueda por hacer más fácil la transición de fumador a no fumador, se están creando nuevos tratamientos de tipo tanto farmacológico como no farmacológico, muchos de ellos aún en fases experimentales, pero dentro de los que cabe mencionar: acupuntura,¹⁰²⁻¹⁰⁷ estimulación magné-

tica transcraneal de alta frecuencia repetitiva^{25, 108} las tabletas de nicotina para uso sublingual,¹⁰⁹ y un medicamento reciente: Rimonabant®.

El Rimonabant (Acomplia®, Sanofi-Synthelabo) es un nuevo medicamento de investigación perteneciente a los bloqueadores selectivos del receptor de cannabinoides CB1, con el que se realizan dos estudios fase III.¹¹⁰ Los resultados preliminares sugieren que este fármaco es una alternativa efectiva para el tratamiento del hábito de fumar y la reducción de peso, lo cual lo hace prometedor para controlar los dos principales factores de riesgo asociados a la enfermedad coronaria: tabaquismo y obesidad. En el estudio STRATUS-US se reclutaron 787 fumadores, asignados aleatoriamente a 5 mg de Rimonabant® (n=262) o a 20 mg (n=261) o a placebo. El promedio de edad fue de 42 años y la mayoría fumaban aproximadamente un paquete de cigarrillos diario durante un período de 11 a 24 años. El estudio tuvo una duración de 10 semanas y a los fumadores se les permitió fumar únicamente durante las dos primeras semanas. Se consideró que el tratamiento fue exitoso para los pacientes que habían cesado el consumo durante las últimas 4 semanas. La cuarta parte de los pacientes que fueron tratados con 20 mg de Rimonabant® dejaron de fumar a las 10 semanas, casi el doble en relación con los que recibieron placebo y ligeramente superior a los resultados reportados en la literatura con chicles de nicotina o parches.¹¹¹⁻¹¹⁴ El beneficio adicional observado en el grupo tratado con Rimona-

bant® fue la no ganancia de peso, comparado con las casi dos libras ganadas por el grupo tratado con placebo. En otro estudio (RIO-Lipids), cuyo objetivo era evaluar el efecto del fármaco en pacientes con obesidad y dislipidemia, se confirmó la reducción de peso y la mejoría del perfil lipídico.¹¹⁵ Se ha demostrado también que el Rimonabant® bloquea los efectos agudos, tanto psicológicos como fisiológicos en los adictos a cannabinoides, lo cual lo hace potencialmente útil para el tratamiento de ésta droga-dependencia,¹¹⁶ en la que se estima que el consumo de 2 a 3 cigarrillos de marihuana tienen el mismo riesgo de daño pulmonar que un paquete de cigarrillos comunes.^{117, 118}

El soporte y contacto con el médico

Para un tratamiento individual intensivo se puede iniciar con una consulta semanal por cuatro semanas, seguida por una consulta cada dos semanas, manteniendo contacto estrecho por teléfono en caso de que el paciente lo requiera, inicialmente con periodicidad semanal y luego mensual. Este tipo de contacto y soporte es efectivo en un paciente fumador sin otras complicaciones, mientras que si el paciente tiene problemas de base o su estado psicológico lo requiere, este contacto debe prolongarse. En cada consulta es importante reevaluar el plan elaborado en el contrato. La mayoría de los fumadores cesan la adicción a los 3 meses, con suspensión total en los primeros 6 a 12 meses; durante este lapso de tiempo se debe mantener un contacto mensual

hasta asegurar que el proceso haya sido exitoso.⁶² Es importante reiterar que la terapia de cada fumador debe ser acorde con sus necesidades.

Terapias de grupo vs terapias individuales

Las terapias de grupo tienen como ventaja que constituyen una forma estratégica de compartir con otras personas adictas al cigarrillo sobre su experiencia con los diferentes tratamientos, y ayuda a que el paciente pueda elegir con mayor confianza el tratamiento farmacológico, nicotínico o no, para coadyuvarse en el proceso de dejar de fumar. En las terapias de grupo el paciente se siente apoyado al saber que no es el único y que alguien más entiende lo que le ocurre. En cuanto al médico, cuando se tiene un volumen considerable de pacientes, es importante este tipo de terapias.

Sin embargo, no se debe olvidar que, independientemente del apoyo grupal, el tratamiento de cada persona debe ser individualizado, pues de él dependen los factores que influyen en su adicción. El tratamiento individual debe ser lo más flexible posible para evitar las recaídas.

3ª Etapa: no recaer y monitorizar el progreso del tratamiento

Mantener la conducta de no fumar es una de las mayores dificultades. Más o menos un 70% recaer dentro del primer año y un 65% dentro de la primera semana⁹⁶ y en menor porcentaje hasta cin-

co años después.^{14, 18} Por ello es de vital importancia cambiar los patrones de conducta durante el proceso de dejar de fumar, pero ello no significa que no requiera un tiempo mucho más largo que las dos etapas anteriores. Se debe informar a los pacientes cuáles son los síntomas que puede experimentar con la abstinencia y plantear qué hacer en esos casos, así el paciente tendrá una visión real frente a lo que puede ocurrir durante el proceso, siendo consciente de que es algo pasajero y que hay medidas efectivas para disminuir los efectos molestos.

La prevención de las recaídas en la adicción a sustancias psicoactivas incluye un cambio en el estilo de vida, de factores que pueden inducir a recaer y la modificación del entorno social si es necesario, lo cual no significa alejarse de su grupo social pero sí bloquear la influencia negativa de éste sobre el sujeto, reforzando la creencia del paciente en sí mismo.

SER FUMADOR PASIVO COMO CAUSA DE ENFERMEDAD CARDÍACA

Quizás este tema de discusión se ha concentrado en la influencia que tiene el ser un fumador pasivo sobre la aparición del cáncer de pulmón; no obstante, es mucho más importante el punto final de la enfermedad coronaria ya que el hecho de ser un fumador pasivo facilita la ocurrencia de 3.000 muertes por año por cáncer, en comparación con 62.000 muertes anuales por enfermedad cardíaca,¹⁶ con un número igual de eventos no fatales.¹¹⁹⁻¹²³

Estudios epidemiológicos reflejan el efecto de ser fumador pasivo el cual incrementa hasta en 30% el riesgo de sufrir eventos cardíacos fatales y no fatales.¹²⁴ La Asociación Americana del Corazón ha concluido que los fumadores pasivos tanto adultos⁵⁷ como niños,¹²⁵ están en mayor riesgo de desarrollar enfermedad coronaria que la población general.

En cuanto a la relación dosis-respuesta entre el consumo de cigarrillo, ser fumador pasivo y enfermedad cardíaca, no es del tipo lineal sino más bien super lineal.¹²⁶

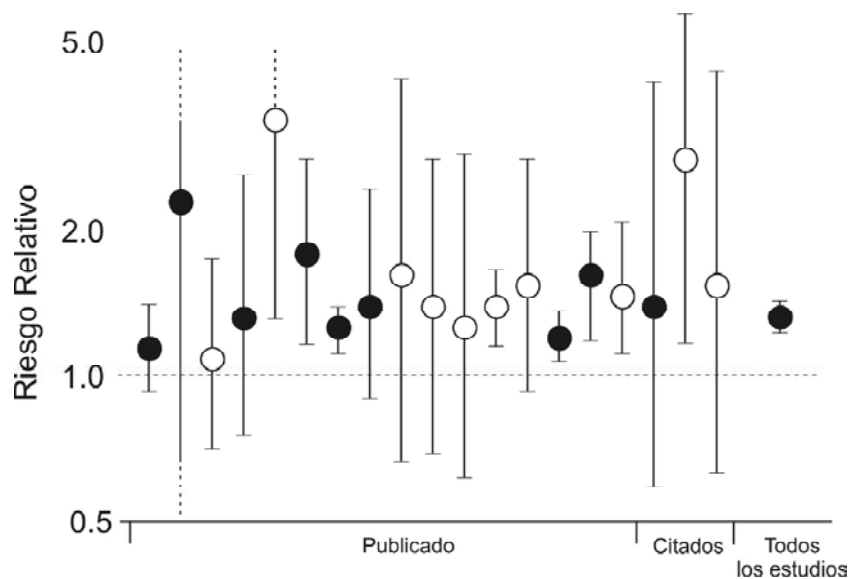
Estudios epidemiológicos

Hay en el momento datos epidemiológicos suficientes que permiten concluir que ser fumador pasivo es un factor de riesgo para que se presenten eventos cardiovasculares tanto fatales como no fatales.^{16, 119-124} En un resumen obtenido de 20 estudios (contándose puntos finales de forma separada para hombres y mujeres¹²⁰) se examinó la mortalidad asociada a enfermedad cardíaca con: 1. Fumadoras pasivas casadas con hombres fumadores y 2. Hombres no fumadores casados con mujeres que fumaban. De esos 20 estudios, 11 muestran una elevación del riesgo de muerte por enfermedad crónica cardiovascular para no fumadores casados con fumadores, después de ser controlados otros factores de riesgo para enfermedad cardíaca isquémica (ej. dieta, peso, edad). Así mismo, ocho de estos estudios mostraron una relación dosis-respuesta positiva. Estos resultados son consistentes con la conclusión de que el fumar incrementa el riesgo de muerte por cau-

sa cardíaca. La observación y el análisis en conjunto de los 20 estudios¹²⁰ demostró que el riesgo relativo de morir de enfermedad cardíaca fue 1,2 en los fumadores pasivos (IC 95% 1,1 a 1,4). Aplicando este cálculo a la población se llegó a estimar que hubo unas 62.000 muertes por enfermedad cardíaca en 1985, comparadas con solo 3.000 causadas por cáncer de pulmón.^{120, 127} Cuando Wells (1994)¹²⁰ limitó su análisis a los 5 mejores estudios para muerte por enfermedad cardíaca, se obtuvo un riesgo relativo ajustado por fumadores pasivos y mortalidad cardiovascular de 1,7 (IC 95% 1,3 a 2,3).

El análisis de 9 estudios, realizado por Law y colaboradores,¹²⁴ muestra resulta-

dos similares del riesgo de enfermedad isquémica cardíaca en personas que nunca habían fumado y que tenían parejas fumadoras. Aquí se encontró un riesgo relativo de 1,30 (IC 95% 1,18 – 1,38) para el fumador pasivo. Sin embargo, ellos demostraron que este efecto no fue el resultado de variables de confusión. Se demuestra incluso que este riesgo fue consistente con el incremento observado del riesgo de enfermedad cardíaca en fumadores activos, incluso en quienes fuman un cigarrillo por día, proporcionando esto una evidencia clínica que soporta la existencia de una curva de dosis-respuesta super lineal, tal como ya fue expuesto (Figura 1).



Fuente: Law et al. *British Medical Journal* (1997).¹²⁴

Figura 1. Estimados de riesgo relativo (con intervalos de confianza del 95%) ajustado para edad y sexo, de 9 estudios prospectivos (círculos rellenos) y 10 estudios de caso-control (círculos sin relleno) comparando enfermedad isquémica cardíaca en no fumadores cuyas esposas actualmente fuman, con aquellos cuyas esposas nunca fumaron.

Retomando otros estudios epidemiológicos que implicaron la muerte como punto final, se pudieron analizar en conjunto 11 estudios que llevaron a mostrar un riesgo relativo para eventos coronarios no fatales, asociados a la exposición al humo del tabaco pasivamente de 1,3 (95% IC – 1,1 a 1,6); de esos 11 estudios, 3 muestran una relación dosis–respuesta, es decir que con altas exposiciones se aumenta más el riesgo de sufrir eventos coronarios.

Efectos fisiopatológicos del cigarrillo en fumadores pasivos

Fumar pasivamente altera en forma directa el mecanismo de entrega de oxígeno tisular, el rendimiento durante el ejercicio, propiciando el desarrollo de arritmias cardíacas y retardando la fase de recuperación. Las razones parecen resumirse en la reducción de la capacidad de aporte sanguíneo al miocardio por reducción de la capacidad del músculo cardíaco de convertir el oxígeno en la “molécula de energía” trifosfato de adenosina (ATP), encontrándose que las enzimas mitocondriales son ineficientes, ya que la citocromooxidasa exhibe una reducción del 25% en su actividad

cuando se expone alrededor de 30 minutos al humo del cigarrillo, y continúa disminuyendo en la medida en que se incrementa la exposición.^{128, 129}

El corazón del fumador pasivo pasa rápidamente a estados de metabolismo anaeróbico¹³⁰, aumentando la cantidad de ácido láctico en sangre venosa y produciendo un estado de acidosis láctica relativa.

En el fumador pasivo, en contraste con el fumador activo, se produce un efecto directo sobre la agregabilidad plaquetaria, lo cual se evidenció cuando simultáneamente se encerraron en una misma habitación fumadores y no fumadores; al determinar la actividad plaquetaria, los fumadores no presentaron cambios significativos, al contrario de lo que ocurrió con los fumadores pasivos en quienes fue evidente el incremento de la agregabilidad plaquetaria (Figura 2).¹²³ En algunos experimentos con humanos, como los realizados por Davis y colaboradores¹³¹⁻¹³⁵ se demostró que los no fumadores son mucho más susceptibles a la agregabilidad plaquetaria, aún con muy bajos niveles de exposición, sin efecto adicional a dosis más altas. (Zhu et al,^{136, 137}; Sun et al¹³⁸)

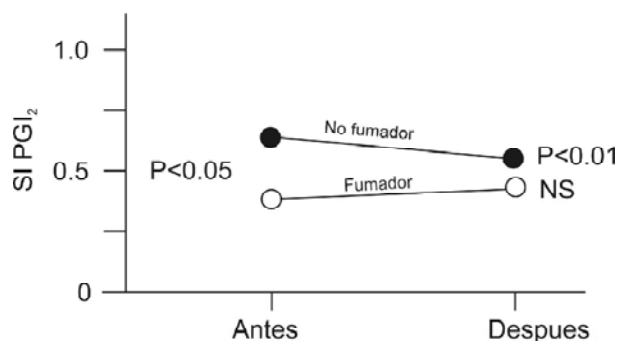


Figura 2A

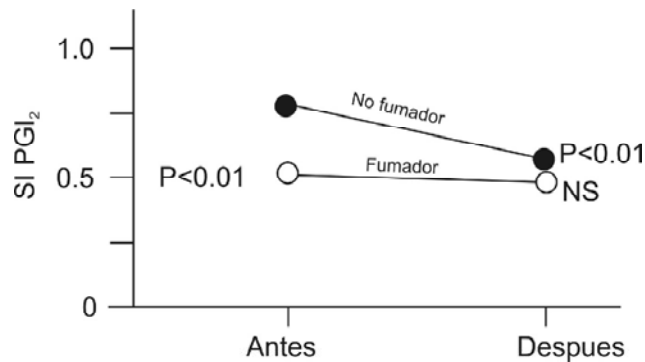


Figura 2B

Fuente: Glantz y Parmley (1991).¹²³

Figura 2. Efectos del tabaquismo activo (A) y pasivo (B) en la agregación plaquetaria de fumadores y no fumadores. El índice de sensibilidad SI_{PGI_2} se define como la concentración inversa de prostaglandina I₂ necesaria para inhibir la agregación plaquetaria inducida por ADP en un 50%. Valores menores de SI_{PGI_2} indican una mayor agregabilidad plaquetaria.

Por otro lado se han evidenciado cambios en la resistencia vascular periférica en los fumadores pasivos: en primer lugar, son mucho más sensibles a la exposición al humo, ya que en ellos se altera la función endotelial debido a una disminución en la producción de óxido nítrico. En los estudios dirigidos por Sumida y colaboradores en 1998¹³⁹, se midió la capacidad de vasoconstricción generada por la exposición al humo en no fumadores y se observó un efecto similar al que presentaron los fumadores habituales. En segundo lugar, en el estudio realizado por Stefamadis et al¹⁴⁰, se demostró que una exposición aguda de personas no fumadoras al humo de cigarrillo durante tan sólo 5 minutos, disminuyó la distensibilidad de la aorta a un 21% en comparación con 27% en el grupo de fumadores activos.

En la génesis de lesiones ateroscleróticas, experimentos realizados en humanos, demostraron que incluso las exposiciones cortas tanto de fumadores activos como pasivos (Prerovsky and Hladovec¹⁴¹) incrementan significativamente la aparición de células endoteliales anucleadas; este fenómeno también se ha observado en personas expuestas a otros productos del tabaco. (Davis et al).^{131, 132} Este tipo de células indica daños en el endotelio y es el primer paso hacia la formación del proceso aterosclerótico.

Ser fumador pasivo incrementa el riesgo de aterosclerosis, inducido esto por el estímulo de factores de inflamación, como fue demostrado en el estudio realizado por Desmothenes Panagiotakos y colaboradores de la Universidad de Atenas, Grecia, quienes llevaron a cabo

el estudio ATTICA, en donde se observaron 3.355 adultos sin evidencia clínica de enfermedad cardiovascular o aterosclerótica. Al compararse estos sujetos con individuos no expuestos al humo de cigarrillo (fumadores pasivos) se encontró cómo los fumadores pasivos presentaban elevados recuentos de células blancas sanguíneas (por 600 células/u ml, $P=0,02$) altos niveles de proteína C reactiva (por 0,08 mg/dl, $P=0,03$), homocisteína (por 0,4 $\mu\text{mol/L}$, $P=0,002$) y colesterol LDL oxidado (por 3,3 mg/dl, $P=0,03$), luego de ajustar posibles factores de confusión; incluso se mostró una tendencia a presentar niveles altos de fibrinógeno en el grupo de fumadores pasivos (por 5,2 mg/dl, $P=0,4$). Se concluye en este estudio que los efectos de ser fumador pasivo, en los marcadores inflamatorios, fueron similares a los efectos de ser fumador habitual; esto quiere decir que los efectos de ser fumador pasivo en el proceso aterosclerótico pueden ser similares a los de los fumadores activos.¹⁴²

En cuanto a las lipoproteínas, se ha demostrado de forma contundente que los niveles del colesterol HDL se afectan en forma negativa, ya que los valores que se encuentran en adolescentes hijos de padres fumadores y adultos que trabajan en ambientes donde se fuma, son peligrosamente bajos con respecto a los obtenidos por jóvenes que respiran ambientes sanos (Moskowitz y colaboradores;¹⁴³ Feldman y colaboradores;¹⁴⁴ White and Froeb).¹⁴⁵ Además, su acción no sólo

afecta esta fracción del colesterol, sino que incrementa la acumulación de lipoproteínas de baja densidad (LDL) en los macrófagos (Volkonen and Kvasi),¹⁴⁶ evidenciando disfuncionalidad de las barreras antioxidantes.

En fumadores pasivos se muestra un alto contenido de Benzapirina (BAP), la cual, en conjunto con otros hidrocarburos aromáticos policíclicos, acelera el desarrollo de la aterosclerosis (Albert y colaboradores,¹⁴⁷ Penn y colaboradores,¹⁴⁸⁻¹⁵² Penn y Snyder,¹⁵³ 1993, 1994,¹⁵⁴ 1996)^{155, 156} con preferencia por ambos subfragmentos de colesterol LDL y HDL, lo cual facilita la incorporación de componentes carcinogénicos dentro de las líneas celulares de las arterias coronarias, contribuyendo tanto al daño como a la hiperplasia en el proceso aterosclerótico.

Reflexiones: La solución para la no exposición de los individuos a tóxicos como éste es simple y sencilla: "Un ambiente libre de consumo de cigarrillo".

Desmothenes Panagiotakos y colaboradores escriben: Para proteger los individuos no fumadores de las toxinas del tabaco, se puede obtener un ambiente libre de humo con un decrecimiento del 3,8% en la prevalencia absoluta de fumar y un decrecimiento de 3 cigarrillos por día entre los fumadores habituales, es decir una caída del 29% en el consumo total de cigarrillos.¹⁴²

CONCLUSIONES

Fumar cigarrillo es una adicción a múltiples sustancias psicoactivas que causa efectos nefastos sobre la salud del ser humano. Se ha convertido en problema mundial tanto para los fumadores como para los fumadores pasivos, lo cual ha llevado a desarrollar varias estrategias de tipo fisiológico, psicológico y social para cesar su consumo. Sin embargo, aún falta mucho camino por recorrer en el tratamiento para la recuperación de estos pacientes. Lo más importante, cuando un fumador busca ayuda,

sea cual sea su motivo, es brindarle un apoyo incondicional, sin tener en cuenta sus recaídas anteriores, organizando un programa individualizado para cada cual, tomando como base los factores que lo llevaron a ser un adicto al cigarrillo.

Los médicos estamos estrechamente comprometidos con este proceso y es nuestra responsabilidad lograr que día a día el tabaquismo pierda fuerza como factor de riesgo de múltiples enfermedades y como principal agente causal de por lo menos 50 muertes diarias en Colombia.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Departamento de Salud, y Educación y Bienestar de los Estados Unidos – 1964. Primer reporte de cirugía general sobre fumar y la salud.
2. Wilson K, Gibson N, Willan A, Cook D. Effects of smoking cessation on mortality after myocardial infarction: meta-analysis of cohort studies. *Arch Intern Med* 2000; 160:939-44.
3. Nunn-Thompson CL, Simon PA. Pharmacotherapy for smoking cessation. *Clin Pharm* 1989; 8:710-720.
4. Frishman WH. Tobacco smoking, nicotine and nicotine replacement. En: Cardiovascular Pharmacotherapeutics. McGraw Hill; 1996.
5. [CDC] Centers for Disease Control. 2000. Cigarette smoking among adults - United States, 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 49:881-4
6. Quantifying selected major risks to health. World health report 2002. World Health Organization. Geneva 2002. <http://www.who.int/whr/2002>
7. Spencer, CH. Usos de tabaco en personas de edad avanzada. En: Forciea MA. Secretos de la Geriátrica. 1ª ed: McGraw Hill; 1996: 98-101.
8. Gottlieb NH, Brink SG, Gingiss PL. Correlates of coalition effectiveness: the Smoke Free Class of 2000 Program. *Health Educ Res*. 1993; 8(3):375-84
9. Prevalence of current cigarette smoking among adults and changes in prevalence of current and some day smoking. United States, 1996-2001. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:303-4, 306
10. Tobacco information and prevention source (TIPS). Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta. 2003. http://www.cdc.gov/tobacco/research_data/adults_prev/adstat1.htm.
11. Pérez Gómez A. Sondeo nacional de consumo de drogas en jóvenes. Unidad coordinadora de prevención integral. Bogotá; 1999-2000.
12. Jaramillo N, et al. Prevalencia de factores cardiovasculares tradicionales -población del área de influencia de la Clínica Las Américas-Medellín Colombia 2002. Jornadas Cardiovasculares sobre factores de riesgo, Clínica Las Américas y División de Investigaciones Facultad de Medicina, CES Medellín, Colombia 2002. *Rev. Col. Cardiol*. 2003. Abstract.
13. Galanter M, Kleber HB. Textbook of substance abuse treatment. 2ª ed. Washington: American Psychiatric Press; 1999.

14. Prochaska J, DiClemente C. Stages and processes of self change of smoking: toward an integrative model of change. *J Consult Clin Psychol* 1983; 51:390-395.
15. Granberry MC. Forearm endothelial response in smokeless tobacco users compared with cigarette smokers and nonusers of tobacco. *Pharmacotherapy* 2003; 23(8):974-978.
16. Office of environmental health hazard assessment. Health effect of exposure to environmental tobacco smoke. California environmental protection agency, Sacramento, CA, 1997.
17. Fiore M. Tabaquismo de cigarrillos: Guía clínica para la valoración y el tratamiento. Clínicas Médicas de Norteamérica. México: Mc Graw Hill; 1992.
18. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with nicotine dependence. *Am J Psychiatry* 1996 Suppl. 1-30.
19. Li L, Holian A. A acrolein: a respiratory toxin that suppress host defense. *Rev Environ Health* 1988; 13:99-108.
20. Li L, Hamilton RF, Taylor DE, et al. Acrolein-induced cell death in human alveolar macrophages. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997; 145:331-9.
21. Yarnell JW, Sweetman PM. Some long term effects of smoking on hemostatic system: A report from Caerphilly and Speedwell collaborative surveys Studies. *J Clin Pathol* 1987; 40:909-913.
22. Heitzer T, Yla-Herttuala S, Luoma J, et al. Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia: Role of oxidized LDL. *Circulation* 1996; 93:1346-1353.
23. Mustard JF, Murphy EA. Effect of smoking on blood coagulation and platelet survival in man. *Br Med J* 1963; 1:846-849.
24. Schmidt KG. Acute platelet activation induced by smoking. *Thromb Haemost* 1984; 51:279-282.
25. Eichhammer P, Johann M, Kharraz A, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:951-953.
26. Hung L, Lacoste L, Letchacovsky G. Cigarette smoking acute increases platelet thrombus formation in patients with coronary artery disease taking. *Circulation* 92: 2432-2436.1995.
27. Bolinder G, Alfredsson L, Englund A, de Faire U. Smokeless tobacco use and increased cardiovascular mortality among Swedish construction workers. *Am J Public Health* 1994; 84(3):399-404.
28. Huhtasaari F, Lundberg V, Eliasson M, Janlert U, Asplund K. Smokeless tobacco as a possible risk factor for myocardial infarction: a population-based study in middle-aged men. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1784-90.
29. Nowak J, Murray JJ, Oates JA, FitzGerald, GA. Biochemical evidence of a chronic abnormality in platelet and vascular function in healthy individuals who smoke cigarettes. *Circulation* 1987; 76: 6-14.
30. Powell J, Greenhalgh RM. Small abdominal aortic aneurysm. *N Engl J Med* 2003; 348:1895-1901.
31. Quillen JE, Rosen JD. Acute effects of cigarette smoking on coronary circulation: Constriction of epicardial and resistance vessels. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22(3):642-647.
32. Metz L, Waters DD. Implications of cigarette smoking for the management of patients with acute coronary syndromes. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 46:1-9.
33. Granberry MC, et al. Forearm endothelial response in smokeless tobacco users compared with cigarette smokers and nonusers of tobacco. *Pharmacotherapy* 2003; 23(8):974-978.
34. Gibbons GH. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure: a new therapeutic target. *Am J Cardiol* 1997; 79(5A):3-8.
35. Haddock K, Poston WSC. Smoking and health outcomes after percutaneous coronary intervention. Mosby-Year Book, Inc. *Am Heart J* 2003; 145(4):652-657.
36. Galan KM, Ubeydullah D, Kern MJ. Increase frequency of restenosis in patients continuing to smoke cigarettes after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1988; 61:260-263.

37. Deanfield J. Cigarette smoking and the treatment of angina with propranolol, atenolol, and nifedipine. *N Engl J Med* 1984; 310:951-54.
38. Voors AA, van Brussel BL, Plokker T, et al. Smoking and cardiac events after venous coronary bypass surgery: A 1 year follow-up study. *Circulation* 1996; 93:42-47.
39. U.S. Department of Health and Human Services: The Surgeon General's Report on Nutrition and Health. Washington DC, U.S. Government Printing Office, 1988.
40. Bazzano L, Jlang H, Muntner P, et al; Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 2003; 138:891-897.
41. Burns DM. Nicotine addiction. En: Harrison's. Principles of internal medicine, 15 ed. Vol 2. Mc Graw Hill; 2001:2574-2577.
42. Robins SL, Cotran RS, Kumar V. Patología estructural y funcional, 6ª ed. México: Mc Graw Hill; 2001.
43. Rennard SI. Conference report - 9th Annual meeting of the Society for Research on Nicotine and Tobacco. February 19-22, 2003; New Orleans, Louisiana
44. Clayton GD, Clayton FE, editores. Patty's industrial hygiene and toxicology, Volume 2D, Toxicology, 4ª ed. New York: John Wiley & Sons; 1994.
45. Woolf A, Burkhart K, Caraccio T, et al. Self-poisoning among adults using multiple transdermal nicotine patches. *Clin Toxicol* 1996; 34:691-698.
46. Shiono PH, Klebanoff MA, Rhoads GG. Smoking and drinking during pregnancy: their effects on preterm birth *JAMA* 1986; 255: 82-84.
47. AMA Department of Drugs. Drug Evaluations Subscription. American Medical Association, Chicago, IL, 1991.
48. Laurberg P, Nohr SB, Pedersen KM, Fuglsang E. Iodine nutrition in breast-fed infants is impaired by maternal smoking *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:181-187.
49. Jensen TK, Jorgensen N, Punab M, et al. Association of in utero exposure to maternal smoking with reduced semen quality and testis size in adulthood: A cross-sectional study of 1.770 young men from the general population in five european countries *Am J Epidemiol* 2004; 159:49-58.
50. Vega Ch. Smoking increases risk of wound infections even for simple wounds. *Annals of Surgery* 2003; 238:1-5, 6-8.
51. Haruda F. "Hip-Pocket" sign in the diagnosis of nicotine poisoning (letter). *Pediatrics* 1989; 84: 196.
52. Passive smoking may curb IL-10 in infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 433-437 New York: Reuters Health.
53. Gale K. Alcohol potentiates rewarding effects of nicotine. Reuters Health. New York Apr 06/2004.
54. Ford M. Clinical toxicology. Philadelphia: Saunders; 2001.
55. La anterior proyección se calculó así: Un gasto mensual de \$60.000, depositados en una cuenta de ahorros, con un interés mensual del 1,5%, produciría \$900 de interés, por lo que el nuevo capital es de \$60.900, que sumados a los \$60.000 del mes siguiente generan un total de \$120.900. Al siguiente mes se le suman los nuevos \$60.000 correspondientes, para un capital acumulado de \$180.900 más los intereses al 1,5% de los 120.900, es decir \$1.813 para un nuevo total de \$182.713 y así sucesivamente hasta proyectarlo a diez y veinte años.
56. Hu FB, Stampfer MJ, Manson JE, Grodstein F, Colditz G, Speizer FE, et al. Trends in the incidence of coronary heart disease and changes in diet and lifestyle in women. *N Eng J Med* 2000; (8)343:530-537.
57. Taylor AE, Johnson DC, Kazemi H. Environmental tobacco smoke and cardiovascular disease: A position paper from the Council on Cardio-pulmonary and Critical Care, American Heart Association. *Circulation* 1992; 86: 1-4.
58. Viccellio P. Emergency toxicology, 2ª ed. New York: Lippincott-Raven; 1998.
59. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4ª ed. Washington; 1994.

60. Morton ES. Nicotine and tobacco preparations in Goldfrank's toxicologic emergencies, 6ª ed. Stanford, Co: Appleton y Lange; 1998.
61. Toro RJ, et al. Farmacodependencia. Psiquiatría. Fundamentos de Medicina, 4ª ed. Medellín: CIB; 2004: 107-108.
62. Ockene J, Kristeller J, Donnelly G. Tobacco. American Psychiatry Press Subs Abuse Treatment. 1998; 21:215-237.
63. Becoña, EL, Vázquez F. Estado actual de las alternativas terapéuticas para dejar de fumar. *Adicciones* 1998; 10(1): 69-80.
64. Tang JL, Law M, Wald N. How effective is nicotine replacement therapy in helping people stop smoking? *BMJ* 1994; 308: 21-26.
65. Gilman AG, Rall TW, Nies AS, et al, editores. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics, 8ª ed. New York: Pergamon Press; 1990.
66. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ, et al. 2000. Treating tobacco use and dependence. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research
67. Cofta-Gunn L, Wright KL, Wetter DW. Evidence-based treatments for tobacco dependence. *Evidence-based Prev Med* 1(1):7-19, enero 29 de 2004. Open Mind Journals, Ltda.
68. Barabasz A, Baerl L, Sheehan D, et al. A three year clinical follow up of hypnosis and rest for smoking hipnotizability, absorption and depression. *Int J Clin Exp Hypn* 1986; 34:169-181.
69. Williams J, Hall D. Use of single session hypnosis for smoking cessation. *Addict Behav* 1998; 13:205-208.
70. Holroyd I. Hypnosis treatment for smoking: an evaluative review. *Int J Clin Exp Hypn* 1980; 23: 341-357.
71. Shiffman S. Relapse following smoking cessation: situational analysis. *J Consult Clin Psychol* 1982; 50: 71-86.
72. Cepeda-Benito A. A meat-analytic review of efficacy of nicotine chewing gum in smoking treatment programs. *J Consul Clin Psychol* 1993; 61: 822-830.
73. Lam W, Sxe P, Sacks H, et al. Meta-analysis of randomized controlled trials of nicotine chewing gum. *Lancet* 1987; 2: 27-29.
74. Silagy C, Mant D, Fowler G, et al. Meta-analysis of efficacy of nicotine replacement therapies in smoking cessation. *Lancet* 1994; 343: 139-142.
75. Fiore M, Smith S, et al. The effectiveness of the nicotine patch for smoking cessation: A meta-analysis. *JAMA* 1994; 271:1940-1947.
76. Po ALW. Transdermal nicotine in smoking cessation: a meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 45: 519-528.
77. Rose JE, Levin ED, Behm FM, et al. Transdermal nicotine facilitates smoking cessation. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47:323-330.
78. Hjalmarson A, Frazon M. Effect of nicotine nasal spray on smoking cessation. *Archives of Internal Medicine* 1994;154:2567-2572.
79. Tonnesen P, Norregaard J, et al. A double-blind trial of nicotine inhaler for smoking cessation. *JAMA* 1993; 269:1268-1971.
80. Barclay L. Transdermal, inhaled nicotine replacement similarly effective. *Annals of Internal Medicine* 2004; 140:426-433.
81. Goldstein M. Bupropion sustained release and smoking cessation. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (suppl 4):66-72.
82. Hurt E, et al. A comparison on sustained-release Bupropion and placebo for smoking cessation. *N Engl J Med* 1997; 337:1195-202.
83. Product Information. Zyban®(R), Bupropion. Glaxo Wellcome Inc, Research Triangle Park, NC, 1998.
84. Ahluwalia JS, Harris KJ, Catley D, et al. Sustained-release Bupropion for smoking cessation in african americans. *JAMA* 2002; 288:1-17.
85. George TP, Vessicchio JC, Termine A, et al. A placebo controlled trial of Bupropion for smoking cessation in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 52:53-61.
86. González DH, Nides MA, Ferry LH, et al. Bupropion SR as an aid to smoking cessation in smokers treated previously with Bupropion: a randomized placebo-controlled study. *Clin Pharmacol Ther* 2001; 69:438-44.

87. Hays JT, Hurt RD, Rigotti NA, et al. Sustained-release Bupropion for pharmacologic relapse prevention after smoking cessation. *Ann Intern Med* 2001; 135:423-33.
88. Tashkin DP, Kanner R, Bailey W, et al. Smoking cessation in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2001; 357:1751-1755.
89. Covey LS, Glassman AH. A meta-analysis of double-blind placebo-controlled trials of clonidine for smoking cessation. *Br J Addict* 1991; 86:991-998.
90. Gourlay S, Forbes A, Marriner T, et al. A placebo-controlled study of three clonidine doses for smoking cessation. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55:64-69.
91. Gourlay SG, Benowitz NL. Is clonidine an effective smoking cessation therapy? *Drugs* 1995; 50:197-207.
92. Hall SM, Humfleet GL, Reus VI, et al. Psychological intervention and antidepressant treatment in smoking cessation. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59:930-936.
93. Fagerstrom KO, Schneider NG, Lunell E. Effectiveness of nicotine patch and nicotine gum as individual versus combined treatments for tobacco withdrawal symptoms. *Psychopharmacology* 1993; 111:271-277.
94. Kornitzer M, Boutsen M, Dramaiz M, et al. Combined use of nicotine patch and gum in smoking cessation: a placebo-controlled clinical trial. *Prev Med* 1995; 24:41-47.
95. Puska P, Vartiainen E, Korhonen H, et al. Combining patch and gum in nicotine replacement therapy: results of a double-blind study in North Karlia. Paper presented at the annual meeting of the Society of Behavioral Medicine. Boston, MA, April 1994.
96. Hughes J, Hatsukami D. The nicotine withdrawal syndrome: a brief review and update. *International Journal of Smoking Cessation* 1992; 1:21-26.
97. Rose JE, Behm FM, Westman EC, et al. Mecamylamine combined with nicotine skin patch facilitates smoking cessation beyond nicotine patch treatment alone. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 56:86-99.
98. Rose JE, Sampson A, Levin ED, et al. Mecamylamine increases nicotine preference and attenuates nicotine discrimination. *Pharmacol Biochem Behav* 1989; 32:933-938.
99. Lerner AG, Oyfee I, Isaacs G, et al. Naltrexone treatment of hallucinogen persisting perception disorder. *Am J Psychiatry* 1997; 154:437.
100. Jensen EJ, Schmidt E, Pedersen B, et al. Effect on smoking cessation of silver acetate, nicotine and ordinary chewing gum. *Psychopharmacology* 1991; 104:470-474.
101. Jensen EJ, Schmidt E, Pedersen B, et al. Effect of nicotine, silver acetate, and ordinary chewing gum in combination with group counselling on smoking cessation. *Thorax* 1990; 45:831-834.
102. Clavel F, Benhamou S, Company-Huertas A, Flamant R. Helping people to stop smoking: randomised comparison of groups being treated with acupuncture and nicotine gum with control group. *Br Med J* 1985; 291(6508):1538-9.
103. Clavel F, Paoletti C. [A study of various smoking cessation programs based on close to 1000 volunteers recruited from the general population: 1-month results]. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1990; 38(2):133-8.
104. Clavel-Chapelon F, Paoletti C, Benhamou S. A randomised 2 x 2 factorial design to evaluate different smoking cessation methods. *Rev Epidemiol Sante Publique* 1992; 40(3):187-90.
105. Clavel-Chapelon F, Paoletti C, Benhamou S. Smoking cessation rates 4 years after treatment by nicotine gum and acupuncture. *Prev Med* 1997; 26(1):25-8.
106. Cottiaux J, Schbath J, Messy P, Mollard E, Juenet C, Collet L. Predictive value of MMPI scales on smoking cessation programs outcomes. *Acta Psychiatr Belg* 1986; 86(4):463-9.
107. Gillams J, Lewith GT, Machin D. Acupuncture and group therapy in stopping smoking. *Practitioner* 1984; 228(1389):341-4.
108. Eichhammer P, Johann M, Kharraz A, et al. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation decreases cigarette smoking. *J Clin Psychiatry* 2003; 64:951-953.
109. Wallstrom M, Nilsson F, Hirsch J. A randomized, double-blind, placebo-controlled

- clinical evaluation of a nicotine sublingual tablet in smoking cessation. *Addiction* 2000; 95:1161-71.
110. Anthenelli R, et al. Studies with Rimonabant® and tobacco use (STRATUS-US). 53rd annual scientific session of the American College of Cardiology. Presentado el 9 de Marzo de 2004.
111. Austen L, Buyck M, French SJ, et al. Nicotine chewing gum: a review of the evidence. *NZ Med J* 1987; 100:113-115.
112. Blondal T. Controlled trial of nicotine polacilex gum with supportive measures. *Arch Intern Med* 1989; 149:1818-1821.
113. Clavel-Chapelon F, Paoletti C, Benhamou S. Smoking cessation rates 4 years after treatment by nicotine gum and acupuncture. *Prev Med* 1997; 26:25-28.
114. Hughes JR, Gust SW, Keenan R, et al. Long-term use of nicotine vs placebo gum. *Arch Intern Med* 1991; 151:1993-1998.
115. Despres JP, et al. Rimonabant® In obesity (RIO-Lipids). 53rd annual scientific session of the American College of Cardiology. Presentado el 9 de marzo de 2004.
116. Huestis M, Gorelick D, Heishman S, et al. Blockade effects of smoked marijuana by the CB1-selective cannabinoid receptor antagonist SR141716. *Arch Gen Psych* 2001; 58:322-328.
117. Tashkin DP, Shapiro BJ, Lee YE, et al. Subacute affects of heavy marijuana smoking on pulmonary function in healthy men. *N Engl J Med* 1976; 294:125-128.
118. Wu TC, Tashkin DP, Djahed B, et al. Pulmonary hazards of smoking marijuana as compared with tobacco. *N Engl J Med* 1988; 318:347-351.
119. Wells AJ. An estimate of adult's mortality in the United States from passive smoking. *Environ Int* 1998; 14:249-265.
120. Wells AJ. Passive smoking as a cause of heart disease. *J Am. Coll Cardiol* 1994; 24: 546-554.
121. Wells AJ. Heart Disease from passive smoking in the work place. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1-9
122. Glantz SA, Parmley W. Passive smoking and heart disease: mechanisms and risk. *J Am Med Assoc* 1995; 273: 1047-1053.
123. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: Epidemiology, physiology and biochemistry. *Circulation* 1991; 83: 1-12.
124. Law M, Morris J, Wald N. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: An evaluation of the evidence. *Br Med J* 1997; 315: 973 - 980.
125. Gidding SS, Morgan W, Perry C, Isabel-Jones J, Bricker JT, Kavey RW, et al. Active and passive tobacco exposure: a serious pediatric health problem: A statement from the Committee on Atherosclerosis and Hypertension in children, Council on cardiovascular disease in the young. American Heart Association. *Circulation* 1994; 90: 2582-2590.
126. Stanton A, Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking causes heart disease. Target Organ Toxicology Series. Cardiovascular Toxicology, 3ª ed. 2001; 13: 402- 424.
127. US Environmental Protection Agency. Respiratory health effects of passive smoking: Lung cancer and other disorder. US Environmental Protection Agency, Washington, DC. 1992.
128. Gvozdjak J, Gvozdjakova A, Kucharska J, Bada V. The effect of smoking on myocardial metabolism. *Czech Med* 1987;10:47-53.
129. Gvozdjakova A, Kucharska J, Gvozdjak J. Effect of smoking on the oxidative processes of cardiomyocytes. *Cardiology* 1992; 81: 81-84.
130. McMurray RG, Hicks LL, Thompson DL. The effects of passive inhalation of cigarette smoke on exercise performance. *Eur J Appl Physiol* 1985; 54: 196-200.
131. Davis J, Shelton L, Hartman C, Eigenberg D, Ruttinger H. Smoking induced changes in endothelium and platelets are not affected by hydroxyethylrutosides. *Br J Exp Pathol* 1986; 67:765-771.
132. Davis J, Shelton L, Watanabe L, Arnold J. Passive smoking affects endothelium and platelets. *Arch Intern Med* 1989; 149: 386-389.
133. Davis JW, Shelton L, Eigenberg DA, Hignite CE. Lack of effect of aspirin on cigarette smoke induced increase in circulating endothelial cells. *Haemostasis* 1987; 7:66-69.
134. Davis JW, Hartman CR, Lewis Jr, HD, Shelton L, Eigenberg DA, Hassanein KM, et al. Cigarette

- smoking induced enhancement of platelet function: Lack of prevention by aspirin in men with coronary artery disease. *J Lab Clin Med* 1985; 105:479-483.
135. Davis JW, Shelton L, Eigenberg DA, Hignite CE, Watanabe LS. Effects of tobacco and non tobacco cigarette smoking on endothelium and platelets. *Clinical Pharmacology Therapeutics* 1985; 37:529-533.
136. Zhu BQ, Sun YP, Sievers R, Isenberg R, Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking increases experimental atherosclerosis in cholesterol fed rabbits. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:225-232.
137. Zhu BQ, Sun YP, Sievers RE, Glantz SA, Parmley WW, Wolfe CL. Exposure to environmental tobacco smoke increases myocardial infarct size in rats. *Circulation* 1994; 89:1282-1290.
138. Sun YP, Zhu BQ, Sievers RE, Glantz SA, Parmley WW. Metoprolol does not attenuate atherosclerosis in lipid fed rabbits exposed to environmental tobacco smoke. *Circulation* 1994; 89:2260-2265.
139. Sumida H, Watanabe H, Kugiyama K, Ohgushi M, Matsumura T, Yasue H. Does passive smoking impair endothelium dependent coronary artery dilation in women? *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:811-5.
140. Stefanadis C, Vlachopoulos C, Tsiamis E, Diamantopoulos L, Toutouzas K, Giatrakos N, et al. Unfavorable effects of passive smoking on aortic function in men. *Ann Intern Med* 1998; 128:426-34.
141. Prerovsky I, Hladovec J. Suppression of the desquamating effect of smoking on the human endothelium by hydroxyethylrutosides. *Blood Vessels* 1979; 16: 239-240.
142. Panagiotakos D, Pitsavos C, Chrysohooou C, et al. Effect of exposure to secondhand smoke on markers of inflammation: the ATTICA Study. *Am J Med* 2004; 116:145-150.
143. Moskowitz W, Mosteller M, Schieken R, Bossano R, Hewitt J, Bodurtha J, Segrest J. Lipoprotein and oxygen transport alterations in passive smoking preadolescent children: The MCV Irwin study. *Circulation* 1990; 81: 586-592.
144. Feldman J, Shenker IR, Etzel RA, Spierto FW, Lilienfeld DE, Nussbaum M, et al. Passive smoking alters lipid profiles in adolescents. *Pediatrics* 1991; 88: 259-264.
145. White JR, Froeb HF. 1991. Serum lipoproteins in nonsmokers chronically exposed to tobacco smoke in the workplace. In Proceeding of the 8th World conference on tobacco or health, 30 March to 3 April, 1992. Buenos Aires, Argentina.
146. Valkonen M, Kuusi T. Passive smoking induces atherogenic changes in low density lipoprotein. *Circulation* 1998; 97: 2012-2016.
147. Albert RE, Vanderlaan M, Burns FJ, Nishizumi M. Effect of carcinogens on chicken atherosclerosis. *Cancer Res* 1997; 37: 2232-2235.
148. Penn A, Batastini G, Soloman J, Burns F, Albert R. Dose-dependent size increases of aortic lesions following chronic exposure to 7,12-dimethylbenz(a)- anthracene. *Cancer Res* 1981; 41: 588-592.
149. Penn A, Garte S, Warren L, Nesta D, Mindich B. Transforming gene is human atherosclerotic plaque DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1986; 83: 7951-7955.
150. Penn A, Currie J, Snyder CA. Inhalation of carbon monoxide does not accelerate atherosclerotic plaque DNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 83: 7951-7955.
151. Penn A, Chen LC, Snyder CA. Inhalation of steady-state sidestream smoke from one cigarette promotes atherosclerotic plaque development. *Circulation* 1994; 90: 1363- 1367.
152. Penn A, Keller K, Snyder C, Nadas A, Chen L. The tar fraction of cigarette smoke does not promote atherosclerotic plaque development. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 1108-1113.
153. Penn A, Snyder CA. Inhalation of sidestream cigarette smoke accelerates development of atherosclerotic plaques. *Circulation* 1993; 88 (Part 1): 1820-1825.
154. Penn A, Snyder C. Sidestream cigarette smoke: reply. *Circulation* 1994; 89: 2943-2944.
155. Penn A, Snyder C. 1,3 Butadiene, a vapor phase component of environmental tobacco smoke, accelerates atherosclerotic plaque development. *Circulation* 1996; 93: 552-557.
156. Penn A, Snyder C. Butadiene inhalation accelerates atherosclerotic plaque development in cockerels. *Toxicology* 1996; 113: 351-354.

8

Obesidad como factor de riesgo coronario

Alexis Llamas Jiménez

"La obesidad es una epidemia del progreso"

La obesidad se considera hoy como un factor que aumenta el riesgo de enfermedad y muerte. Muchas poblaciones en el mundo están experimentando una epidemia de exceso de peso que aumenta continuamente. Por ejemplo, la frecuencia de la obesidad entre adultos en Inglaterra ha aumentado 3 veces desde 1980 y en un 50 % entre 1988 y 1998 en mujeres, en Gales.¹

La prevalencia de sobrepeso en los Estados Unidos ha venido aumentando desde hace varias décadas. En el período 1988-1991, según datos de la segunda publicación del Instituto Nacional de Salud y Nutrición, alcanzó el 34,7% en mujeres y el 31,3% en hombres. Según la publicación más reciente de este Instituto (1999 a 2000), que

usó los criterios de la Organización Mundial de la Salud para sobrepeso (IMC) mayor de 25 Kg/m² y obesidad mayor o igual a 30 Kg/m², 67% de hombres y 62% de mujeres tienen sobrepeso, y 27,5 % de hombres y 34% de mujeres son obesas. La prevalencia de obesidad en los EEUU está relacionada también con niveles socioeconómico y educativo bajos.^{2,3}

Existe una gran preocupación porque el 8% de la población de Estados Unidos es diabética y de ellos el 24% tienen síndrome metabólico. En comparación, en Colombia sólo existen algunos estudios sectoriales pequeños, publicados por la Asociación Colombiana de Obesidad y Metabolismo, que no nos permiten hablar de porcentajes de población obesa. En el año 2002, en la Clínica las Américas, ubicada en el Barrio Belén, la Mota (población urbana), fueron evaluados los factores de riesgo coronario en 473

Médica internista cardióloga, especialista en métodos no invasivos

personas de un área de influencia estimada en 12.400 habitantes. De esta población se tomaron 372 personas, de las cuales 101 (27,2%) eran hombres y 271 (72,8%) mujeres, con edad igual o mayor a 18 años. Se les midió el índice de masa corporal (IMC) y el perímetro de cintura, entre otros factores de riesgo, y se encontró un 55,9% de personas con diagnóstico de sobrepeso y obesidad y 14,74% con síndrome metabólico. No se encontraron diferencias significativas al calcular la prevalencia por sexo.⁴

Es evidente que la obesidad y sus consecuencias han llegado a ser uno de los problemas más urgentes de la salud integral. Se prevé que para el siglo XXI, la obesidad inducirá enfermedades que demandarán un aumento en el porcentaje de cuidados en salud y esfuerzo médico.

Ha sido claramente demostrado que la obesidad aumenta en forma importante el riesgo de diabetes mellitus, hipertensión, dislipidemias, enfermedades coronarias, e incluso algunos tipos de cáncer. Paralelamente con el aumento global del exceso de peso, en forma similar y rápida aumenta la prevalencia de diabetes. Para los próximos 21 años se predice que el número de adultos con diabetes aumentará de 194 a 333 millones, principalmente en países desarrollados. La prevalencia de personas con intolerancia a la glucosa, a menudo conocidos como prediabéticos, aumentará aproximadamente 40% en los próximos 5-10 años; evolucionarán de prediabéticos a diabéticos tipo II.⁵

Aunque hay acuerdo general y es evidente que la obesidad extrema aumenta el riesgo de enfermedad coronaria, ha sido sólo en años recientes cuando se ha llegado al consenso de que aún modestos grados de sobrepeso y obesidad aumentan significativamente el riesgo de enfermedad coronaria.⁶

¿Qué es la obesidad?

Se define como la acumulación anormal de grasa en el tejido adiposo humano, que puede llegar hasta afectar la salud del individuo. Esta enfermedad se desarrolla como consecuencia del incremento en el balance energético positivo asociado a ganancia neta de peso.

Es importante diferenciar entre obesidad y trastorno metabólico; en éste el sobrepeso contribuye como riesgo de la enfermedad coronaria; así es conocida y definida la obesidad abdominal o central, como el aumento de la grasa abdominal que se asocia a la mayor parte de alteraciones aterogénicas y que trastorna la homeostasis insulina-glucosa. Este tipo de obesidad aumenta al doble el riesgo de sufrir enfermedad coronaria; es así como la medición de la cintura tiene correlación directa con la grasa abdominal y es de gran importancia clínica.⁷

En resumen, en las personas genéticamente predispuestas a enfermedad cardiovascular, la ganancia de peso acentúa esta programación y llega a ser en ellas un factor determinante en la suma y potencialidad de los demás factores de riesgo. Por ejemplo: personas susceptibles de desarrollar hipertensión, con la

ganancia de peso van a presentar la enfermedad en forma más prematura; lo mismo ocurre con las dislipidemias y con la diabetes tipo II; cada una de estas patologías es un potente factor de riesgo coronario.⁸

¿Cómo diagnosticamos la obesidad?

El método más utilizado es el índice de masa corporal, IMC, que se calcula así:

$IMC = \text{peso Kg/talla (m}^2\text{)}$. (Nivel de evidencia C).⁹

El siguiente paso es definir la localización del tejido adiposo. Para esto se utiliza una cinta métrica y se determina el índice cintura-cadera. Éste se mide al nivel de la circunferencia mínima entre el reborde costal y la espina ilíaca para la cintura, y a nivel del trocánter mayor, abarcando la máxima circunferencia de la zona glútea, para la cadera.

En hombres: un ICC > 1,0 y en mujeres un ICC ≥ 0,85 es igual a obesidad androide.¹⁰

Para diagnóstico de obesidad se usa el IMC que, como ya se describió, puede ser evaluado obteniendo el peso y la talla del individuo. La evaluación de obesidad abdominal se obtiene por el perímetro de la cintura medida a nivel de la cresta ilíaca superior, la cual es diagnóstica cuando sobrepasa los 102 cm en hombres o los 88 cm en mujeres.¹¹ Este último es el parámetro más usado en la actualidad.¹¹

En pacientes obesos la historia debe enfocarse a detectar las patologías concomitantes que aumentan su riesgo coronario y de falla cardíaca. Estas patologías generalmente son asintomáticas y pueden estar presentes durante meses o años antes de ser diagnosticadas.

La apnea del sueño causa fatiga y pobre concentración, síntomas a los cuales no se les da importancia y se atribuyen con frecuencia a problemas del metabolismo o tiroideos, aún con pruebas tiroideas normales. Este diagnóstico no debe ser minimizado porque podría indicar el inicio de insuficiencia cardíaca posterior.

Para el diagnóstico concomitante de intolerancia a la glucosa es importante buscar pigmentación de la piel en manos, superficies extensoras, axilas (acantosis nigricans) o simplemente se obtiene con los valores de glucosa en ayunas o post-prandial, cuando en dos oportunidades esté la glicemia en ayunas en 126 mg/dl o más o si la glucosa post-prandial es mayor de 200 mg/dl.¹²

En el examen físico, la presencia de xantomas debe alarmar al médico por su asociación con el tipo III de hiperlipidemia o hiperlipidemia familiar. Pacientes con esas condiciones requieren cambios drásticos en el estilo de vida y tratamiento que enfatice el control máximo de los factores de riesgo cardiovascular.

Aunque la obesidad está asociada con la alteración de varias hormonas y citoquinas, incluyendo leptina, proteína C reactiva, interleukinas, las medidas rutinarias

de estas variables no están indicadas y sólo se recomiendan en los pacientes con múltiples factores de riesgo cardiovasculares.¹³

EVIDENCIA EPIDEMIOLÓGICA DE OBESIDAD EN ENFERMEDAD CORONARIA

Desde los años sesenta, estudios epidemiológicos han demostrado la mayor incidencia de enfermedad coronaria en personas obesas, pero solamente en los ochenta hubo consenso en determinar la obesidad por sí misma como factor de riesgo coronario.

En 1983 los investigadores del Estudio de Framingham y el Instituto de Corazón y Pulmón¹¹ reexaminaron los resultados de este estudio, específicamente dirigidos a la obesidad relacionada con enfermedad coronaria. El análisis inicial sugirió que la obesidad no era un potente factor de riesgo independiente, par-

ticularmente en mujeres; los investigadores reexaminaron los datos de 5.209 hombres y mujeres de la población original del Framingham, a los cuales se les hizo una revisión bianual durante 26 años para el desarrollo de enfermedad coronaria, teniendo en cuenta todos los factores de riesgo principales. En lo relacionado con el peso, se concluyó que ni en hombres ni en mujeres se podía confirmar la obesidad como factor de riesgo independiente para enfermedad coronaria, falla cardíaca y muerte; en resumen el reexamen mostró cómo la ganancia de peso temprana en los adultos conlleva un riesgo de enfermedad coronaria en ambos géneros. Los datos han sido confirmados en las últimas dos décadas.^{11, 14}

Cinco años más tarde los investigadores del Framingham constataron en sujetos viejos y personas no fumadoras que la mayor variable confirmatoria de riesgo para determinar y organizar una clasificación que sirviera como guía diagnóstica en la evaluación clínica, fue el IMC. (Tabla 1)¹⁵

Hombres

	Clasificación	IMC (kg/m2)	Riesgo Comorbilidad
1	Peso bajo	18-23	Bajo
2	Rango normal	23-25.2	Promedio
3	Sobrepeso	25-28.3	Incrementado (Pre-obesidad)
4	Obesidad	28.4-35	Moderado (Grado I)
5	Obesidad	>35	Severo (Grado II)

Mujeres

	Clasificación	IMC (kg/m2)	Riesgo Comorbilidad
1	Peso bajo	18-24	Bajo
2	Rango normal	24-26	Promedio
3	Sobrepeso	26-28	Incrementado (Pre-obesidad)
4	Obesidad	28-35	Moderado (Grado I)
5	Obesidad	> 35	Severo (Grado II)

Tabla 1. Clasificación del riesgo de comorbilidad basado en el IMC en hombres y mujeres.

Las investigaciones encontraron que hombres con IMC de 28,4 o más tienen un riesgo relativo de 1,7 y aquellos con IMC menor, entre 25,3 y 28,3, tienen un riesgo relativo de 1,3.¹⁰

En mujeres, el riesgo relativo como causa de mortalidad fue de 2 para aquellas con IMC de 28,7 o mayor, y de 1,4 con IMC de 26,2 a 28,6. Está claro entonces que el control de los factores de riesgo cardiovascular es mucho más difícil en presencia de sobrepeso.

Relación de la obesidad con la raza

Muchos estudios han sido realizados para analizar la relación de obesidad con raza y enfermedad cardiovascular;¹⁶ por ejemplo, el estudio Charleston demostró cómo mujeres negras tienen un IMC significativamente mayor que las mujeres blancas (27,7 Kg/m² vs 24,7 Kg/m²), lo cual significa que 25% de las mujeres blancas y 46% de las mujeres negras eran obesas; sin embargo, las mujeres blancas tuvieron mas obesidad central que la mujeres negras.^{17, 18}

También se han llevado a cabo múltiples estudios evaluando grupos poblacionales. El acuerdo y los resultados mundiales coinciden en la franca relación del aumento en el IMC y las enfermedades coronarias. Según este concepto las mujeres negras obesas o con sobrepeso tienen más predisposición a la enfermedad coronaria.¹⁹

GÉNESIS DE LA OBESIDAD

La etiología de la obesidad es multifactorial y compleja, pero existe un denominador común: la industrialización y el estilo de vida occidental.²⁰ Se ha producido un cambio de la vida rural tradicional, la cual mantenía unos buenos hábitos y estaba acompañada de actividades físicas y limitados suplementos alimenticios, a un nuevo estilo de vida, consecuencia del crecimiento de las sociedades urbanizadas e industrializadas, asociado a un generoso aumento en los suplementos alimenticios y disminución de las actividades físicas intensas.²¹

La industrialización es un factor significativo para la ganancia de peso que se suma al aumento en la edad para producir finalmente el sobrepeso. En los Estados Unidos las personas ganan 10 kilos entre los 20 y los 50 años de edad²¹. Hay varios factores que influyen para ganar peso con el aumento de la edad, tales como:

- Disminución en la rata metabólica
- Disminución en la actividad física
- Factores químicos

La razón principal para que se disminuya la rata metabólica con el aumento de la edad son las menores necesidades calóricas, como consecuencia de la atrofia muscular, en la que los requerimientos son mayores que la masa grasa, resultado de cambios en la composición corporal. Otra explicación sería que con la mayor edad las personas gastan menos energía metabólica, por un mayor

sedentarismo. Afortunadamente, el incremento en la actividad física aumenta la rata metabólica en la masa muscular y es capaz de regular el aumento de peso.^{22, 23}

Las últimas investigaciones en Estados Unidos sobre actividad física y salud han concluido que más del 60% de los adultos americanos no realizan actividad física regular y 25% confirmaron no realizar absolutamente ninguna actividad física.²⁴ En personas jóvenes la actividad física declina dramáticamente entre los 12 y los 21 años y en forma inversa aumenta notablemente la ingesta de alimentos industrializados.¹⁹

La mayoría de las investigaciones actuales sugieren que entre un cuarto y la mitad de la variabilidad en el peso del cuerpo se explica por la genética,²⁵ pero también es claro que aún se desconoce si la genética influye en el apetito, la cantidad de alimentos ingeridos y la rata de energía liberada.

LEPTINA Y OBESIDAD

Zhong y colaboradores en la Universidad John Rockefeller, en Nueva York, después de 8 años de investigaciones, en diciembre de 1994, lograron clonar el gen de obesidad, el cual está ubicado en el cromosoma 6 del ratón, y el gen homólogo en humanos, ubicado en el 7931 y que codifica un mRNA de 4,5 kilo base. De igual manera, lograron purificar el producto de este gen, que es una proteína de 16 kilodalton, compuesta por una secuencia de 167 aminoácidos, con semejanza en su composición en

un 84%, en ratones y humanos.²⁵ Esta proteína fue denominada leptina y es producida principalmente en el tejido adiposo, circula por la sangre e informa al cerebro en el hipotálamo a nivel del centro de la saciedad de las reservas de grasa, mediante su interacción con receptores específicos: regula la ingesta y la termogénesis y mantiene estable el peso corporal.²⁶

La presencia de un factor hormonal que regulara el peso corporal interactuando en el hipotálamo, fue planteada desde 1958 por G. Hervey.²⁷

Los estudios realizados hasta ahora han demostrado que el problema puede estar no sólo en el déficit de producción de la leptina, sino en la interacción con los receptores de ésta. También se ha detectado la acción central de la leptina y para ello es fundamental su transporte a través de la barrera hematoencefálica, transporte que ha demostrado alteraciones en los obesos.²⁸

De lo enunciado hasta ahora se podría concluir que algunos tipos de obesidad humana obedecen a una anomalía en el funcionamiento del sistema de retroalimentación negativo leptina-cerebro. La alteración básica sería de transporte e interacción en los receptores.²⁹

OBESIDAD Y ENFERMEDAD CORONARIA

La distribución de la grasa en el cuerpo juega un papel importante como factor independiente de riesgo cardiovascular.³⁰ Las personas con más grasa en la

región abdominal tienen mayor riesgo de enfermedad coronaria que aquellos con mayor cantidad en regiones periféricas, como glúteos y muslos. La obesidad central (abdominal o androide) está fuertemente relacionada con la resistencia a la insulina y asociada con anormalidades metabólicas como hiperinsulinemia y elevación de triglicéridos (síndrome metabólico). Como resultado, los pacientes tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo II, dislipidemias e hipertensión.

De acuerdo a la evidencia basada en el informe suministrado por el Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos en 1998, el mejor marcador de riesgo es la obesidad abdominal que conlleva un gran significado pronóstico.²⁹

El Estudio de Salud de las enfermeras, en el cual se estudiaron 44.702 mujeres y cuyo rango de edad fue de 40–65 años, confirmó una asociación independiente de enfermedad coronaria con obesidad central³¹ determinada por el índice cintura–cadera, y que, cuando está por encima de 88 cm, representa riesgo para enfermedad coronaria 3,25 mayor que en mujeres con un índice menor de 72 cm. Una circunferencia de cintura de 96,5 cm o más fue asociada con un riesgo relativo de 3,06.¹²

Recientemente se ha descrito que el sobrepeso altera el balance de la dimetilarginina (ADMA). Se sabe que esta sustancia inhibe la producción de óxi-

do nítrico. Consecuentemente se ha descrito que la relación o ratio L Arginina/ADMA está inversamente correlacionada con el IMC. La inhibición del óxido nítrico genera desarrollo de aterosclerosis y enfermedad coronaria.

Paralelamente, la inhibición de la óxido nítrico sintetasa está directamente relacionada con los niveles más altos de IMC.³²

Marcadores genéticos tales como la adiponectina se han encontrado disminuidos en obesos. En un estudio de 120 mujeres obesas premenopáusicas, las cuales fueron observadas y estudiadas por un período de 2 años, con dieta y ejercicio, se encontró que con la pérdida de peso aumentaron las concentraciones de adiponectina; pero no fue sólo esto, ya que como hallazgo importante para la evidencia actual de los procesos inflamatorios implicados en la enfermedad coronaria, estas mujeres disminuyeron el marcador inflamatorio proteína C reactiva, comparadas con sujetos controles.³³

La importancia de esta observación se basa en los resultados de estudios con gran número de sujetos, por ejemplo el que se referencia a continuación realizado con 15.215 mujeres seguidas durante 8 años, en quienes se encontró una clara relación entre altas concentraciones de proteína C reactiva y presentación de eventos cardiovasculares adversos.³⁴



Figura 1. Complicaciones metabólicas de la obesidad
Síndrome metabólico

La obesidad se correlaciona con aumento en el desarrollo de enfermedad coronaria, (figura 1). Los mayores cambios metabólicos que resultan de la obesidad son:

1. Dislipidemias: aumenta colesterol total
 - Aumentan triglicéridos
 - Disminuye HDL
 - Aumenta LDL ³⁵
2. Hipertensión ³⁶
3. Resistencia a la insulina e intolerancia a la glucosa ³⁷
4. Estado procoagulante ³⁸
5. Resistencia a la leptina ³⁹

Algunos investigadores consideran que la resistencia a la insulina es la raíz del problema. Una reducción en la sensibilidad de la insulina puede ser una de las varias anormalidades resultantes del daño metabólico generalizado inducido por la obesidad. Por ello es mejor llamado síndrome metabólico.

GÉNESIS DEL SÍNDROME METABÓLICO

El exceso de grasa en el tejido adiposo abdominal es uno de los principales componentes de este síndrome. Existen altas concentraciones de ácidos grasos no esterificados. El aumento de estos ácidos en los obesos cambia la utilización de la energía de carbohidratos a ácidos grasos. Este cambio determina la resistencia a la acción de la insulina en el músculo lo cual crea una tendencia a la hiperglicemia. ⁴⁰

Las altas concentraciones de ácidos grasos pueden actuar directamente en las células β del páncreas, se aumenta la secreción de insulina en respuesta al incremento en la concentración sérica de glucosa.

Una prolongada sobreestimulación de secreción de insulina por las células β puede dañar su función, reduciendo la secreción de insulina y dando inicio a una diabetes tipo 2. ⁴¹

Un órgano blanco importante en la sobrecarga de energía es el hígado.

Al aumentar las concentraciones de lipoproteínas de muy baja densidad, entran al torrente circulatorio elevando el triglicérido y el colesterol y alteran el metabolismo de la glucosa a nivel de la gluconeogénesis. En resumen, la obesidad aumenta la actividad de la triglicérido lipasa, este cambio reduce el tamaño de la partícula LDL y baja el HDL colesterol.²⁰ En la obesidad abdominal se aumenta el angiotensinógeno, lo cual acarrea elevación de la presión arterial lo que sumado al exceso de insulina, aumenta la síntesis de grasa abdominal y tiene acción vasoconstrictora. En conclusión, existe evidencia para afirmar que la obesidad genera un sinnúmero de reacciones importantes que dan lugar al síndrome metabólico.

Dentro de las políticas que deben establecerse para reducir el riesgo coronario, están identificar el síndrome metabólico o mínimamente los sujetos con obesidad y riesgo de desarrollar diabetes mellitus tipo 2, con la intención de ejercer los controles prematuros y adecuados.⁴²

Ayudar al paciente a perder peso es difícil, y el mantenimiento del peso adecuado sí que es más complejo, con promedios de recidivas altas, hasta del 95%.⁴³ Dado el riesgo cardiovascular y las otras enfermedades que conlleva la obesidad, es esencial tratar de encontrar nuevas estrategias para ayudar al paciente obeso a perder peso y mantenerse en un rango saludable. Los cuidados profesionales en salud, especialmente de los nutricionistas, cambian constantemente. La nutrición y las dietas han sido orientadas negativamente, con recomendaciones centradas en lo que el paciente debe evitar. Para el paciente esto significa "privación".^{44, 45} Los consejos para una adecuada nutrición deben orientarse en forma positiva e ir ligados a los programas de rehabilitación permanente. Las estrategias deben dividirse en tres aspectos o frentes de trabajo, a saber:

- Comportamiento
- Alimentación y
- Ejercicio⁴⁶
- Orientación grupal

Enfoque actual del manejo de la obesidad
• Modificar hábitos
• Consejo individualizado sobre el plan nutricional
• Motivar el ejercicio físico
• Soporte psicológico y social
• Farmacoterapia
• Intervención quirúrgica

Tabla 2. Estrategias para el control de peso

COMPORTAMIENTO

Los cuidados profesionales deben orientar al paciente para conocer cuántas calorías debe ingerir según el cálculo individualizado, los alimentos y la cantidad que ellos contienen para manejarlos de acuerdo a su ambiente, en forma flexible, y que pueda alcanzar poco a poco la aproximación al índice de masa corporal próximo al ideal. Muchas personas pueden considerar estas metas inalcanzables. Los cambios deben ser lentos y las pérdidas de peso pequeñas y progresivas, sostenidas durante seis meses, tiempo en el cual se debe obtener una pérdida del 10% del peso inicial. El seguimiento es permanente y se hace necesaria la terapia de soporte en grupos de apoyo.^{47, 48}

Calorías apropiadas

Se ha demostrado cómo el desequilibrio de energía en las personas obesas es relativamente pequeño. Se ha calculado, según los estándares de balance de energía, que un exceso de sólo 300 calorías/día mantiene aproximadamente 10 Kg de exceso de peso. En otras palabras, las personas de mediana edad que han ganado 10 Kg de exceso de peso desde los 25 años de edad, tienen sólo un desequilibrio de 300 calorías de energía; en forma similar, las personas que tienen 20 Kg de sobrepeso, tienen sólo 600 calorías de desequilibrio de energía.^{49, 50}

Tres importantes estrategias de motivación

- Dar tiempo al paciente para que reconozca sus malos hábitos y los corrija.

- Convencerlo para empezar lo antes posible y no caer en el frecuente error de: "mañana empiezo"
- Hacer énfasis en que puede comer las comidas que más le gustan y si es posible, aprender a cocinar comida sana tipo gourmet para lograr mantener su fidelidad al deseo de perder peso.

Estrategias de alimentación

Las recomendaciones comienzan desde cómo hacer el mercado. Se le debe enseñar a analizar las tablas nutricionales de los alimentos que se van a comprar insistir en que conozca los daños que le producen los alimentos no recomendados y los beneficios de una adecuada alimentación, que se reflejarán en una vida más prolongada y de mejor calidad.

Las principales recomendaciones en cuanto a los alimentos son:

- Las proteínas son el alimento que más saciedad produce y se deben escoger las que no poseen grasas poliinsaturadas; se deben ingerir proteínas como el pescado dos veces por semana y dos veces por semana, proteínas vegetales.⁵¹
- Aumentar el contenido de fibra: existe evidencia de que el aumento de fibra en la alimentación disminuye la energía metabolizable, especialmente para las grasas. Además, el alto contenido de fibra implica la ingesta de elementos protectores para enfermedad coronaria como folatos, vitaminas B6, C, E, carotenos, flavonoides, potasio, y otros minerales.⁴⁶

- Las comidas más cargadas de calorías deben ser el desayuno y el almuerzo. Ingerir escasas calorías al comienzo del día puede aumentar la sensación de fatiga, sobre todo al final del día, provocando mayor ingesta de calorías en este tiempo. Es contraproducente para mantener un peso adecuado y dificulta las dietas.
- Dividir las comidas en seis y no en tres. Esta estrategia puede ayudar más fácilmente a bajar de peso pues se controla la hipoglicemia y, por ende, el deseo de comer. La respuesta metabólica varía notablemente con la edad; investigadores de la Universidad de Tufts lograron evidenciar que las mujeres postmenopáusicas quemaban 30% menos grasa que las mujeres más jóvenes, para las cuales puede ser más apropiada la recomendación de ingerir seis comidas pequeñas en vez de tres.⁴⁶

Ejercicio como estrategia para bajar de peso

De acuerdo a los resultados del Estudio de los Cirujanos Generales en Salud y la Actividad Física,⁵² las personas necesitan combinar dos tipos de ejercicio para bajar y mantener el peso, a saber aeróbicos y entrenamiento con pesas.

Todas las personas deben hacer mínimo 30 minutos diarios de ejercicio

para mejorar el estado cardiovascular. El Estudio concluye que se obtienen beneficios adicionales aumentando el tiempo de ejercicio. Es claro que el tiempo descrito es el mínimo para mantener el estado cardiovascular y la masa muscular.

Es ampliamente conocido en el mundo que el ejercicio multiplica los beneficios, entre otros aumenta el metabolismo y ayuda a perder peso, lo que da como resultado una reducción de la mortalidad prematura en general y en forma importante de la enfermedad coronaria, la hipertensión, la diabetes mellitus, el cáncer de colon, entre los más importantes. La actividad física también mejora la salud mental y el mantenimiento muscular, óseo y articular.⁵³

En resumen, los datos del Registro Nacional del Control de Peso de los Estados Unidos,⁵⁴ han demostrado que la disminución del peso y el mantenimiento de éste pueden alcanzarse con una reducción de las grasas y carbohidratos en la dieta, acompañada por actividad física regular.⁵⁵ Lo mismo han demostrado otros autores: disminución en porcentajes de morbilidad por causas cardiovasculares en personas que acostumbran dietas altas en frutas, vegetales, granos, pescado, legumbres y en donde las grasas saturadas sólo constituyen el 10% de la dieta total.^{56, 57}

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Audit Office. Tacking obesity in England, London: National Audit Office 2001.
2. Department of Health and Human Services. Centers for disease control and prevention. Healthy weight, overweight, and obesity among persons 20 years of age and over, according to sex, age, race, and hispanic origin: United States, 1960-62, 1971-74, 1976-80, 1988-94, and 1999-2000. Disponible en: <http://www.cdc.gov/nchs/data/has/tables/2002/02hus070.pdf>.
3. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288: 1723, 2002.
4. Jaramillo N. et al. Prevalencia de los factores de riesgo cardiovasculares tradicionales. Población del área de influencia de la Clínica de Las Américas. Jornadas cardiovasculares sobre factores de riesgo. Clínica Las Américas y División de Investigaciones Facultad de Medicina CES - Medellín, Colombia 2002. *Rev. Col. Cardiol.* 2003. Abstract.
5. Zimmet P, Albert KG, Shaw J. Global an social implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414:782-7.
6. Salomon CF, Manson JE. Obesity and mortality: a review of the epidemiologic data. *Am J Clin Nutr* 1997; 66 (Suppl); 1044S-1050S.
7. Foster, GD. Principles and practice in the management of obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 274 – 280.
8. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998; 280: 1843-1848.
9. NIH. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. June 1998. US Department of Health and Human Services.
10. Janssen I, Katzmarzyk PT, Ross R. Body mass index, waist circumference, and health risk: evidence in support of Current National Institutes of Health Guidelines. *Arch Intern Med* 2002; 162:2074.
11. National Center for Health Statistic. NHANES III Anthropometric Procedures Video. Washington, DC: U.S. Government Printing Office; 1996. Stock Number 017-022-01335-5.
12. NIH. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: the evidence report. *Op. cit.*
13. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393.
14. Yanouski SZ, Yanouski JA. Drug therapy: Obesity. *N Engl J Med* 2002; 346:591-602.
15. Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, et al. Susceptibility to development of central adiposity among populations. *Obes Res* 1995; 3 (Supl 2):179S.
16. Amine EK, Samy M. Obesity among female university students in the United Arab Emirates. *J Royal Soc Health* 1996; 116: 91-96.
17. NIH. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: *Op. cit.*
18. Grundy SM. Multifactorial causation of obesity: implications for prevention. *Am J Clin Nutr* 1998; 67(Suppl) : 563S – 572S.
19. Healthy weight, overweight, and obesity among persons 20 years of age and over, according to sex, age, race and hispanic origin: United States, 1960-62, 1971-74, 1976-80, 1988-94, 199_ -2000. Disponible en: www.cdc.gov/nchs/data/has/tables/2002/02hus070.pdf
20. Szapary PO, Rader DJ. Pharmacological management of hight triglycerides and low high- density lipoprotein cholesterol. *Curr Opin Pharmacol* 2001; 1: 113-20.
21. St. Pierre J, Lemieux I, Vohl MC, et al. Contribution of abdominal obesity and coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 15-18.
22. Hughes VA, Frontera WR, Roubenoff R, et al. Longitudinal changes in body composition in older men and women: role of body weight

- change and physical activity. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 473.
23. Stookey JD, Adair L, Stevens J, et al. Patterns of long-term change in body composition are associated with diet, activity, income and urban residence among older adults in China. *J Nutr* 2001; 131:2433S.
24. Paeratakul S, Lovejoy JC, Ryan DH, et al. The relation of gender, race and socioeconomic status to obesity and obesity comorbidities in a sample of US adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 1205.
25. Rankinen T, Peruse L, Weisnagel SJ, et al. The human obesity gene map: the 2001 update. *Obes Res* 2002; 10:196.
26. Maes HH, Neale MC, Eaves LJ. Genetic and environmental factors in relative body weight and human adiposity. *Behav Genet* 1997; 27:325.
27. st. Jeor ST, Howard B, Prewitte E, Boyee V, Bazzarre T, Eckel R. Dietary protein and weight reduction a statement for health care professionals from the Nutrition committee of the Council on nutrition, physical activity, and metabolism of the American Heart Association. *Circulation* 2001; 104: 1869-1874.
28. El-Haschimi K, Pierroz DD, Hillman SM, et al. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2000; 105: 1827.
29. Glazier AM, Nadeau JH, Aitman TJ. Finding genes that underlie complex traits. *Science* 2002; 298: 2345-2349.
30. Ornish D, Scherwitz LW, Billings JH, et al. Intensive lifestyle changes for reversal of coronary heart disease. *JAMA* 1998; 280: 2001.
31. Jackson AS, Stanforth PR, Gagnon J, et al. The effect of sex, age and race on estimating percentage body fat from body mass index: the Heritage Family Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 789.
32. Higher BMI. Correlated to increased levels of nitric oxide inhibitor ADMA. *The Heart Org* 2004; 25/04/2004.
33. Exposito K, Pontillo A, Dipolo C, et al. Effect of weight loss and life style changes on vascular inflammatory markers in obese women: a randomized trial. *Jama* 2003; 289: 1799-84.
34. Blake GJ, Rifai N, Buring JE, et al. Blood pressure C reactive protein and risk of future cardiovascular events. *Circulation* 2003; 108:2993-9.
35. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486.
36. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al: Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA* 2002; 288:1723.
37. Potteiger JA, Jacobsen DJ Donnelly JE. A comparison of methods for analyzing glucose and insulin areas under the curve following nine months of exercise in overweight adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 87-89.
38. Ludwig DS, Pereira MA, Kroenke CH, et al. Dietary fiber, weight gain, and cardiovascular disease risk factors in young adults. *JAMA* 1999; 282:1539.
39. Rubin HB, Robins SJ, Collins D, et al. Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1999; 341: 410-418.
40. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 Diabetes with lifestyle intervention or Metformin. *N Engl J Med* 2002; 346 : 393- 403.
41. Pereira MA, Jacobs DR Jr, van Horn L, et al. Dairy consumption, obesity, and the insulin resistance syndrome in young adults: the CARDIA Study. *JAMA* 2002; 287:2081.
42. Zimmet P, Shaw J, KGMM Alberti. Preventing type 2 diabetes and the dysmetabolic syndrome in the real world: a realistic view. *Diabetic Medicine* 2003; 20 (9): 693 .
43. Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets, a scientific review. *Obes Res* 2001; 9 (Suppl 1):1s.

44. Ware JH. Interpreting data in studies. *NEngl J Med* 2003; 348: 2136-2137.
45. Boden WE. High-density lipoprotein cholesterol as an independent risk factor in cardiovascular disease: assessing the data from Framingham to the Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Intervention trial. *Am J Cardiol* 2000; 86: 19L-22L.
46. Serdula MK, Mokdad AH, Williamson DF. Prevalence of attempting weight loss and strategies for controlling weight. *JAMA* 1999; 282: 1353-1358.
47. Department of Health and Human Services. The Surgeon General's call to action to prevent and decrease overweight and obesity. Washington, DC: Government Printing Office, 2001.
48. Bonow RO, Eckel RH. Diet, obesity, and cardiovascular risk. *N Engl Med* 2003; 348: 2057-2058.
49. Samaha FF, Iqbal N, Seshadri P, Chcanok L, Daily DA, Mc Grory J, William TA. Low-carbohydrate as compared with a low fat diet in severe obesity. *N Engl J Med* 2003; 348: 2074-2081.
50. Poppit SD. Short-term effects of macronutrient preloads on appetite and energy intake in lean women. *Physiol Behav* 1998; 64: 279-284.
51. Bray GA, Popkin BM. Dietary fat intake does affect obesity! *Am J Clin Nutr* 1998; 68:1157.
52. Pollock M, Gaesser G, Butcher J, Despres J, Dishman R, et al. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness and flexibility in health adults. *Med Sci Sports Exer* 1998, pp 975-991.
53. Tall AR. Exercise to reduce cardiovascular risk—How much is enough? *N Engl J Med* 2002; 347: 1522-1524.
54. Schoenborn C, Adams P, Barnes P. Body weight status of adults: United States, 1997-1998. Advance data from vital and health statistics (No 278). National Center for Health Statistics. Hyattsville, Maryland, 2002.
55. Votruba SB, Horvitz MA, Schoeller DA. The role of exercise in the treatment of obesity. *Nutrition* 2000; 16:179.
56. Sharma AM, Schmid-Trucksasa A, Mascitelli L, Pezzetta F, Slentz CA, Kraus WE. Effects of exercise on plasma lipoproteins. *N England J Med* 2003; 348: 1494-1496.
57. Jakicic JM, Winters C, Lang W, et al. Effects of intermittent exercise and use of home exercise equipment on adherence, weight loss, and fitness in over weight women: a randomized trial. *JAMA* 1999; 282:1554.

9

Síndrome metabólico

José Fernando Botero Arango,¹ Nicolás I. Jaramillo Gómez²

INTRODUCCIÓN

En 1988, Gerarld Reaven, en su conferencia Banting¹ introdujo el concepto de síndrome X para definir la asociación de HTA, intolerancia a la glucosa, aumento en los triglicéridos y disminución en las concentraciones de HDL que ocurrían en un mismo individuo; su común denominador era la resistencia a la insulina, que a su vez se constituía en el mecanismo fisiopatológico básico. Sin embargo, este síndrome es mucho más antiguo ya que en 1923 Kylin describió la asociación de HTA, hiperglicemia y gota como síndrome. Posteriormente, otras anormalidades metabólicas, tales como obesidad, microalbuminuria y anormalidades en la fibrinólisis y en la coagulación, han sido asociadas.

El aumento en la prevalencia del síndrome metabólico (SM), se convierte en un problema de salud pública. Existen manifestaciones clínicas reconocidas

del SM, en las que se incluyen: enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECV), síndrome de ovario poliquístico (SOP), esteatohepatitis no alcohólica, y la lista sigue creciendo.

A pesar de la importancia de reconocer este síndrome, la identificación de personas con SM no es fácil y no existe una prueba clínica simple que permita su diagnóstico. Importantes contribuciones ha hecho la Organización Mundial de la Salud (OMS),² The National Cholesterol Education Program (NCEP, ATPIII)³ panel de expertos, y el grupo latinoamericano de la Oficina Internacional de Información de Lípidos (ILIB)⁴ en la publicación de criterios diagnósticos.

DEFINICIÓN CLÍNICA DEL SÍNDROME METABÓLICO

Las entidades mencionadas, en sus diferentes publicaciones, han llegado a un consenso sobre la denominación y definición del síndrome metabólico (SM).^{3, 5-7}

¹ Médico internista endocrinólogo

² Médico internista cardiólogo, especialista en métodos no invasivos y hemodinamia

La OMS propuso una definición del síndrome metabólico como intolerancia a los carbohidratos o diabetes y/o resistencia a la insulina (definida como una captación de glucosa por debajo del cuartil inferior para la población en estudio, bajo condiciones de hiperinsulinemia y euglicemia), más dos de los siguientes criterios: HTA tratada o cifras mayores de 140/90, aumento de triglicéridos mayores a 150 mg/dl y/o disminución en HDL 35 mg/dl en mujeres y 39 mg/dl en hombres, obesidad central (relación cintura cadera > 0,9 para hombres y > 0,85 para mujeres) índice masa corporal (IMC) > 30 Kg/m² y micro albuminuria (excreción > 15 ug/min o relación albúmina: creatinina en orina > 30 mg/g.)

Para evitar la evaluación de la resistencia a la insulina se viene haciendo un esfuerzo en definir SM de una manera clínica que tenga la capacidad de reconocerlo antes de que se desarrolle la DM (diabetes mellitus), con el fin de hacer prevención primaria.

Recientemente, *The National Cholesterol Education Program* (NCEPI) panel de expertos, presentó las guías para el diagnóstico y manejo de las dislipidemias (ATP III), donde se consideró el SM como una entidad separada, y se estableció como meta terapéutica secundaria de la terapia después de reducir el colesterol LDL.

Definieron con SM a los pacientes que tenían 3 o más de los siguientes criterios:

1. Obesidad abdominal: circunferencia de la cintura mayor de 102 cm en hombres y de 88 cm en mujeres.

2. Hipertrigliceridemia: mayor o igual a 150 mg/dl.
3. Colesterol HDL: menor de 40 mg/dL en hombres y menor de 50 mg/dL en mujeres.
4. HTA: presión arterial mayor o igual a 130/85 o tener diagnóstico previo de HTA y estar recibiendo medicamento.
5. Hiperglicemia: en ayunas mayor o igual a 110 mg/dL en paciente no diagnosticado previamente como DM o por la presencia de diabetes definida por diagnóstico previo de un médico y estar recibiendo algún tipo de tratamiento.

Desafortunadamente la definición propuesta por el ATP III presenta problemas:

1. Subestima el riesgo cardiovascular del SM porque en algunos individuos la dislipidemia aterogénica (aumento de triglicéridos y disminución del HDL) y no el aumento del LDL puede ser el objetivo primario del tratamiento. La evidencia de ensayos clínicos controlados (ECC), nivel 1, ha demostrado cómo tratamientos no dirigidos primariamente a bajar el LDL, como aquellos con fibratos, pueden reducir el riesgo de EC en estos pacientes en una forma similar a lo que lograron las estatinas en personas con colesterol elevado.⁸⁻¹⁰
2. Cuando se utiliza la escala de Framingham para calcular el riesgo en personas con SM, el riesgo estimado usualmente sería muy bajo porque esta clasificación no incluye en su puntaje obesidad, triglicéridos, ni glicemia. Esto se pone en evidencia en el estudio

realizado en Medellín, en la Clínica Las Américas, en donde los pacientes con SM, un 17% fueron clasificados como de bajo riesgo utilizando estas tablas.¹¹

3. En la definición de los componentes de SM, la obesidad abdominal solamente es evaluada por la medición de circunferencia abdominal.

Por último ILIB, el grupo latinoamericano de la Oficina Internacional de Información de Lípidos, propuso que el SM sea considerado como una condición de riesgo intermedio de enfermedad coronaria, es decir, un riesgo del 10 al 20% proyectado a 10 años. Además, los factores de riesgo que componen el SM están definidos de forma un poco diferente, parecida a la OMS, no considera la necesidad de medir resistencia a la insulina y omite la microalbuminuria, cuya presencia en personas sin DM es de muy baja incidencia.

El diagnóstico de SM propuesto por ILIB se basa en la presencia de tres o más factores de riesgo descritos a continuación y calificados de acuerdo a puntos:

Existen otros componentes que también se han relacionado con la resistencia a la insulina y/o tienden a agruparse con el síndrome principal, aunque por el momento no se consideren esenciales para el diagnóstico. Dentro de los más importantes se encuentran: elevación del ácido úrico, LDL pequeña y densa, aumento del PAI 1, del fibrinógeno, del factor de von Willebrand, de la homocisteína, de la PCR ultrasensible, la presencia de angina microvascular (síndrome X), activación del eje hipotálamo-hipófisis adrenal, síndrome de ovarios poliquísticos, elevación de gamaglutamil-transpeptidasa e hiperleptinemia.¹²

	PUNTOS
Hiperglicemia: en ayunas, mayor o igual a 110 mg/dl o mayor de 140 mg/dL 2 horas después de una carga oral con glucosa de 75 g.	2
HTA: Valores >130/85 (se excluyen pacientes con neuropatía clínica DM) o que se encuentren recibiendo tratamiento antihipertensivo.	1
Hipertrigliceridemia: mayor o igual a 150 mg/dL.	1
Colesterol HDL: menor de 40 mg/dl en hombres y menor de 50 mg/dL en mujeres.	1
Obesidad abdominal: Relación cintura cadera > 0,9 en hombres y > 0,85 en mujeres y el IMC > 30 Kg/m ² .	1

** La diferencia que se marca entre las diferentes propuestas para definir el SM, se enfoca en el método de determinación de la obesidad, igualando las propuestas de la OMS y ILIB. El ATP III propone la medición de la circunferencia abdominal. En estas diferencias de los métodos propuestos, radica la dificultad para conocer la prevalencia verdadera del SM.

MEDICIÓN DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

En el entendimiento de la fisiopatología de la DM 2, en las últimas dos décadas ha cobrado importancia la determinación de la resistencia a la insulina como factor primordial, lo que permite la búsqueda y el uso de nuevas opciones terapéuticas con el fin de tener mejor control de esta patología. Además, estudios epidemiológicos han demostrado que la resistencia a la insulina es el componente más importante del síndrome metabólico (estando incluida como criterio diagnóstico según la OMS).

La resistencia a la insulina se considera como la disminución de la acción de la insulina en los tejidos blanco u órganos efectores. Puede ser fisiológica como ocurre en el embarazo o secundaria a otros desórdenes.

Se han realizado múltiples esfuerzos en la investigación en búsqueda del desarrollo de métodos que permitan la valoración cuantitativa de la resistencia a la insulina. Las primeras valoraciones fueron realizadas de manera clínica utilizando la dosis de insulina necesaria para mantener la normoglicemia. Posteriormente se describieron métodos cuantitativos, los cuales se pueden clasificar como:

1. Medidas simples de resistencia a la insulina (insulinemia en ayunas y prueba de tolerancia a la glucosa con una carga de 75 g de glucosa oral).
2. Medidas de resistencia a la insulina empleadas en investigación clínica (prue-

ba de supresión de la insulina, clamp hiperinsulinémico-euglicémico y prueba corta de tolerancia a la insulina).

3. Pruebas basadas en modelos (modelo mínimo de Bergman, HOMA y CIGMA). Éstos se pueden dividir en métodos "indirectos" o "endógenos" que evalúan el efecto de la insulina endógena (HOMA, CIGMA, prueba de tolerancia a la glucosa oral o intravenosa) y métodos "directos" o "exógenos" que se caracterizan por la administración de insulina (clamp euglicémico, prueba corta de tolerancia a la insulina).

Existe una considerable variación en la complejidad y en los resultados de los diferentes métodos, por lo que aún no se cuenta con el ideal que pueda ser utilizado en todas las circunstancias. La elección del mismo depende del tamaño y del tipo de estudio a realizar. Además, se debe tener precaución cuando se hacen comparaciones entre los diferentes estudios por las variaciones en los protocolos de infusión de insulina, los procedimientos y los ensayos para la valoración de las hormonas.

El clamp hiperinsulinémico euglicémico, desarrollado por DeFronzo y colaboradores,¹³ constituye el método de referencia o "estándar de oro" para la medición de resistencia a la insulina corporal total, la prueba en que un sujeto se hace hiperinsulinémico mediante la infusión constante de insulina para obtener una concentración plasmática de alrededor de 100 mm/L. En estas condiciones, la cantidad de glucosa que es necesario administrar simultáneamente

para mantener la normoglicemia indica la captación de glucosa y es inversamente proporcional al grado de resistencia a la insulina. La prueba es muy sensible y específica en individuos con una amplia gama de tolerancia a la glucosa, incluyendo DM. Tiene como desventajas su carácter no fisiológico, su costo elevado, su gran complejidad y su prolongada duración, por lo cual su principal utilidad se ve en estudios fisiológicos con pequeño número de pacientes.

Usando el clamp,¹³ Reaven y colaboradores definieron resistencia a la insulina como el menor cuartil de captación a la glucosa para la población en estudio, lo cual daría una frecuencia fija del 25%. Se han hecho intentos para establecer los puntos de corte para el diagnóstico de resistencia a la insulina en el clamp, pero como hay tanta variabilidad intra e interpoblacional, el sistema de cuartiles sigue siendo el adecuado.

La prueba de supresión de insulina, desarrollada por Herano y colaboradores,¹⁴ mide la captación de glucosa en respuesta a la insulina, pero evita los problemas del clamp porque la infusión de insulina es mucho menor y la infusión de glucosa es constante hasta que se alcanza un estado de equilibrio donde la glicemia plasmática indica la captación de glucosa y es inversamente proporcional a la resistencia a la insulina. Durante todo el tiempo la producción endógena de insulina se suprime mediante la administración de somatostatina o de su análogo. Aun así, la prueba es costosa para estudios epidemiológicos, por

lo cual se ha reservado como una excelente opción para estudios metabólicos.

El modelo mínimo, desarrollado por Bergman y colaboradores,¹⁵ mide la depuración de la glucosa y la respuesta de la insulina a una carga endovenosa de glucosa, mediante un muestreo frecuente y la aplicación de un modelo matemático. Esta prueba ha sido modificada y empleada en estudios epidemiológicos; sin embargo tiene limitaciones, especialmente en personas con diabetes.

También se empleó la respuesta de la insulina y la glucosa mediante una prueba de tolerancia oral a la glucosa con el fin de medir la sensibilidad a la insulina en los estudios iniciales del síndrome metabólico. Recientemente Defronzo¹³ propuso un nuevo índice de sensibilidad corporal a la insulina derivado de la prueba de tolerancia oral a la glucosa PTGO para mejorar su correlación con el clamp. Para ello se tienen en cuenta los resultados de glicemia e insulinemia tomados cada 30 minutos durante las primeras 2 horas. Esta prueba resulta más simple que las descritas anteriormente.

Sin embargo, la forma más elemental de medir la resistencia debería ser por medio de la concentración de insulina en ayunas y/o 2 horas después de una carga oral de glucosa. Ambas se pueden utilizar en estudios epidemiológicos. La insulinemia basal parece mejor.

El modelo mínimo homeostático HOMA¹⁶ constituye un método más sencillo y apropiado para estudios epidemiológicos.

En individuos normales y en diabéticos tratados con dieta o con sulfonilúreas, la capacidad discriminante del HOMA es similar a la del clamp euglicémico, existiendo una elevada correlación entre ambos. Estimaciones de resistencia a la insulina por HOMA se correlacionan muy bien con las obtenidas por clamp euglicémico ($R_s = 0,88$, $p < 0,0001$).

Aunque inicialmente los estudios reportaron un coeficiente de variación hasta 31%, debido principalmente a la imprecisión de métodos no específicos en la medición de la insulinemia (radioinmunoanálisis), especialmente en presencia de bajas concentraciones de insulina, recientes estudios han demostrado coeficientes de variación entre 7,8% y 11,7% al utilizar ensayos de insulina inmunorreactivos específicos y en mayor número de pacientes.

La concentración de insulina plasmática está determinada principalmente por la concentración de glucosa. Los niveles de glicemia están determinados por la secreción de insulina de la célula beta y por la sensibilidad en los tejidos (hígado, músculo, tejido adiposo) a la insulina. La hiperglicemia en el paciente diabético se debe, entonces, a un defecto en la secreción de insulina y/o a un defecto en la acción de la insulina en los tejidos periféricos (resistencia a la insulina).

El HOMA constituye un modelo matemático computarizado que permite valorar la sensibilidad a la insulina (resistencia a la insulina) y la función de la célula beta, expresada en porcentaje con

relación a lo normal, por medio de la interacción glucosa-insulina, partiendo de mediciones plasmáticas basales de glicemia e insulinemia, lo cual valora la respuesta homeostática de páncreas, hígado, riñón y tejidos periféricos sensibles y resistentes a la insulina.

El modelo se basa en dos conceptos:

1. El incremento de la concentración de glucosa, como consecuencia de la reducción de la respuesta secretora de la célula beta, refleja la secreción de insulina en respuesta al efecto estimulador de la glucosa.
2. La insulinemia basal es directamente proporcional a la resistencia a la insulina.

Las ecuaciones centrales de este modelo estructural están sustentadas y validadas a partir de datos empíricos obtenidos in vivo e in vitro, la mayoría de los cuales provienen de estudios de clamp euglicémico e hiperglicémico, realizados en población no diabética, sana y de peso normal.

Ya que la secreción de insulina es pulsátil, la muestra óptima debe ser la media de tres determinaciones con intervalos de 5 minutos (0, 5 y 10 min). Sin embargo, muchos investigadores han utilizado una sola muestra basal para estudios epidemiológicos.

El modelo HOMA¹⁶ constituye, entonces, un método apropiado para medir la resistencia a la insulina porque sus resultados son los que tienen buena

correlación con el "estándar de oro"¹³ y además es simple, poco costoso, de fácil y rápida realización, poco invasivo y con resultados disponibles sin un modelo matemático complejo.

SÍNDROME METABÓLICO COMO FACTOR DE RIESGO

Los componentes del SM ya han sido reconocidos como factores de riesgo cardiovascular. Por lo tanto no es de extrañar que el SM por sí mismo constituya un factor de riesgo muy importante. Esto se ha demostrado en estudios transversales y longitudinales. En el estudio de Rancho Bernardo,¹⁷ el factor metabólico principal que agrupó los factores relacionados con el SM se asoció con enfermedad cardiovascular (EC) no fatal, con un riesgo relativo indirecto (odds ratio) de 1,57 (ic 95% 1,19 – 2,06). En el estudio prospectivo de Kuopio¹⁸ el factor de resistencia a la insulina (compuesto por IMC, relación cintura–cadera, triglicéridos, glicemia en ayunas e hiperinsulinemia) predijo eventos coronarios en hombres adultos mayores (65 a 74 años) al cabo de 7 años con un riesgo de 1,33 (IC 95% 1,08 – 1,65). En el estudio de Botnia,¹⁹ la prevalencia de EC, infarto agudo de miocardio (IAM) y ataque cerebrovascular fue tres veces mayor en personas con SM asociado a DM. Al cabo de 7 años de seguimiento, la mortalidad cardiovascular fue significativamente mayor en personas con SM, con un riesgo relativo (RR) de 1,81 (IC 95% 1,24–2,65). En este mismo estudio se evaluó el riesgo cardiovascular en personas con SM en las diferentes etapas de la historia

natural de la DM siendo significativa en las tres etapas. Se determinó un riesgo relativo de 1,73 para personas sin intolerancia a los carbohidratos, en personas con alteración en la tolerancia a la glucosa este riesgo relativo se elevó a 1,82 y en personas con diabetes y síndrome metabólico aumentó hasta 2,96.⁶

En los participantes del estudio realizado por NHANES III (The Third Nacional Health and Nutrition Examination Survey) en donde se determinó la presencia del síndrome metabólico en pacientes mayores de 50 años, con el criterio del ATP III, el síndrome metabólico mostró ser un significativo predictor no variable de prevalencia de la enfermedad coronaria (OR 2,07). Sin embargo, la presión arterial, el colesterol HDL y la diabetes, pero no la presencia del síndrome metabólico, fueron significativas multivariantes predictoras de prevalencia de enfermedad coronaria; esto quiere decir que la prevalencia de la enfermedad coronaria se incrementa marcadamente con la presencia del síndrome metabólico. Entre personas con diabetes, la prevalencia del síndrome metabólico fue muy alta y en quienes coexisten diabetes y síndrome metabólico más altas prevalencias de enfermedad coronaria se presenta.²⁰

En el metanálisis llevado a cabo por el Dr. Gang Hu (National Public Health Institute, Helsinki, Finlandia)²¹ se encontró que alrededor del 15% de personas no diabéticas tienen el síndrome metabólico. Esos individuos tienen 1,4 veces incrementado el riesgo de mortali-

dad por todas las causas y entre 2,3 y 2,8 de incremento de riesgo de muertes por causa cardiovascular.

Al coexistir la obesidad y el síndrome metabólico frecuentemente, se asocian ambos con enfermedad coronaria; sin embargo, la contribución de la obesidad al riesgo cardiovascular, independientemente de la presencia del síndrome metabólico, es un asunto controversial. En el estudio WISE (Women's Ischemia Síndrome Evaluation Study),⁴¹ en donde se siguieron 780 mujeres, se logra concluir con respecto a esta coexistencia que el síndrome metabólico y no el índice de masa corporal es el que predice el riesgo cardiovascular futuro en mujeres.

La asociación del síndrome metabólico con un daño vascular avanzado en pacientes con enfermedad de arterias coronarias, accidente cerebrovascular, enfermedad arterial o aneurisma aórtico abdominal, fue establecida mediante un estudio transversal llevado a cabo por JK Olijhoek y colaboradores,²² en donde a 502 pacientes recientemente diagnosticados con enfermedad coronaria, 236 con accidente cerebrovascular, 218 con enfermedad arterial periférica y 89 con aneurisma aórtico abdominal, se les realizaron estudios para confirmar el síndrome metabólico, usando los criterios del ATP III. Se usaron medidas de: grosor de íntima de la carótida, índice de presión brazo/tobillo y la determinación de albuminuria; con esto se obtuvieron marcadores de daño vascular, y se encontró un incremento

en el número de componentes del síndrome metabólico asociado con un incremento en el valor medio del grosor de la íntima de la arteria carótida ($P < 0,001$), un índice bajo de la relación presión índice brazo/tobillo ($P < 0,01$) y una alta prevalencia de albuminuria ($P < 0,01$), concluyéndose así que en pacientes que tienen enfermedad vascular manifiesta, la presencia del síndrome metabólico está asociada con un daño vascular avanzado.

Hanson y colaboradores evaluaron el riesgo de desarrollar diabetes en pacientes con síndrome metabólico en un seguimiento a 4,1 años, utilizando los criterios de la OMS y del ATP III y encontraron un riesgo relativo de 3,58 y 2,09 respectivamente.

PREVALENCIA DE SÍNDROME METABÓLICO

Cuando se analiza la prevalencia de SM, uno de los problemas que se encuentra es que éste depende en buena parte de la definición empleada para identificarlo. También se esperan diferencias relacionadas con sexo, edad, origen étnico y estilo de vida. En general, cuando se emplean criterios parecidos a los de la OMS, se observa una prevalencia de SM que va desde 1,6% hasta 15%, dependiendo de la población estudiada y el rango de edad. En algunos estudios la prevalencia fue mayor en hombres, mientras en otros fue mayor en mujeres o no hubo diferencia. La prevalencia aumenta significativamente con la edad: de 6,7% entre 20 y 29 años, pasa

a 43% en mayores de 60 años y por ello es importante ajustar por edad para así comparar.

Cuando se estudia una población de alto riesgo como son los familiares de DM, la prevalencia aumenta considerablemente, hasta casi 50%, y en personas con DM llega hasta más de un 80%.

La prevalencia ajustada por la edad, según datos publicados por Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III) en los Estados Unidos, entre 1988 y 1994, utilizando los criterios de NCEP (ATPIII) fue de 23%, similar en hombres y mujeres y aumenta desde 6,7% entre las personas de 20 a 29 años a 43,5% entre los de 60 a 69 años.²³

Esta prevalencia, aplicada al censo del año 2000 en los Estados Unidos, sugiere que cerca de 47 millones de habitantes tienen síndrome metabólico.

Estos datos pueden estar subestimando la verdadera prevalencia debido a que en la última década se ha aumentado la prevalencia de obesidad que es uno de los principales componentes del síndrome metabólico.

En Colombia existen actualmente 3 estudios de prevalencia sobre SM.

Prevalencia de SM en El Retiro, Antioquia

Prevalencia de SM en El Retiro, Antioquia (JF Botero y colaboradores).²⁴

Tuvo como objetivo establecer la prevalencia del síndrome metabólico en la población urbana del Municipio de El Retiro, localizado en el Departamento de Antioquia, utilizando los criterios del ATP III.

La muestra fue conformada por personas mayores de 20 años, seleccionadas por un método aleatorio por conglomerados. El tamaño de la muestra se determinó de acuerdo a la prevalencia esperada para diabetes en Colombia de un 7,0% (Aschner y colaboradores)²⁵ y sumando un 10% de lo estimado para un total de 383 muestras.²⁶ Resultados: A 365 les fueron realizadas muestras de sangre en ayunas, 22,83% hombres y 77,17% mujeres. Edad promedio 47,24 años. La prevalencia ajustada por edad fue de 23,64% con un IC:95%; no se presentaron diferencias entre los sexos y la prevalencia no ajustada fue de 33,98%.

La prevalencia no ajustada y ajustada por edad, de las anormalidades metabólicas individuales del síndrome metabólico, se encuentra resumida en la tabla I. No se encontró diferencia entre los géneros.

ANORMALIDAD	PREVALENCIA NO AJUSTADA IC 95%	PREVALENCIA AJUSTADA POR EDAD IC 95%
Hiperglicemia	64/381 16,8% (13,5% - 20,55%)	64/380 12,57% (8,69% - 16,45%)
Disminución HDL	38/362 38,12% (33,13% - 43,36%)	138/361 38,87% (33,86% - 43,88%)
Aumento triglicéridos	151/365 41,37% (36,29% - 46,22%)	151/364 32,16% (27,46% - 38,86%)
HTA	226/381 59,32% (54,18% - 64,26%)	226/380 48,58% (43,55% - 53,61%)
Obesidad abdominal:		
1. Circunferencia abdominal	142/381 37,27% (32,43% - 42,36%)	142/380 27,64% (23,03% - 32,25%)
2. Relación cintura-cadera	231/381 60,63% (55,5% - 65,53%)	231/380 56,25% (51,26% - 61,24%)

Tabla I. Prevalencia ajustada por edad de las anomalías metabólicas individuales del síndrome metabólico.

SÍNDROME METABÓLICO	PREVALENCIA NO AJUSTADA	PREVALENCIA AJUSTADA POR EDAD- IC 95%
≥ 3 CRITERIOS	123/362 33,98% (29,10% - 38,8%)	23,64% (18,43% - 37,39%)

Tabla II. Prevalencia no ajustada y ajustada por edad, de síndrome metabólico

Al analizar los resultados de obesidad abdominal se observó una diferencia estadísticamente significativa dependiendo del criterio usado, circunferencia abdominal o índice cintura/cadera con una $p < 0,001$, y cuando este mismo criterio se dividió por sexos, la diferencia sólo continuó para hombres (14/87 vs 68/87) con una $p < 0,001$.

La prevalencia ajustada por la edad, de síndrome metabólico, utilizando los cri-

terios del NCEP, está resumida en la tabla II.

Este estudio concluyó que el síndrome metabólico tiene una alta prevalencia en El Retiro, Antioquia.

El estudio de prevalencia del síndrome en una población urbana de Medellín, Colombia

Realizado por el grupo de investigación de la Clínica Las Américas, de las Jorna-

das cardiovasculares, en conjunto con el departamento de investigaciones de la Universidad del CES, llevadas a cabo en Julio del 2002, tuvo como objetivo establecer la prevalencia del síndrome metabólico y sus componentes en una población urbana de Medellín, Colombia, utilizando para el diagnóstico la definición propuesta por el ATP III.²⁷

La muestra fue conformada por personas mayores de 18 años como resultado de una convocatoria a la población del área de influencia de la Clínica Las Américas. El tamaño de la muestra se determinó según la población del área de influencia y se basó en la prevalencia del factor de riesgo más bajo, del 7%, para la diabetes mellitus en Colombia.

Resultados de 372 del total, 27,2% hombres y 72,8% mujeres.

La prevalencia ajustada por edad fue de 14,74% y la prevalencia bruta de 23,2%. No se encontraron diferencias significativas al calcular la prevalencia por género.

Se concluyó, al compararla con la informada por los dos estudios realizados en Colombia, tanto en Bogotá (Ashner) como en El Retiro (Botero y colaboradores) que es más baja, esto debido posiblemente al tipo de muestra que no fue probabilística, elevando a un sesgo de autoselección.

Estudio de Pablo Ashner

Se encuentra pendiente de publicación.²⁸

En este estudio se comparó la prevalencia de SM en una población urbana (Bogotá) y rural (Choachí). Cuando se comparó la prevalencia ajustada por edad del SM en la población urbana con base en las tres definiciones, la de la OMS, la del ATP III y la de la ILIB, el resultado, utilizando la primera, fue menos de un tercio del encontrado al utilizar las dos últimas (8,5% vs 33% y 38% respectivamente, $p < 0,01$). Esto probablemente se debe a que la OMS exige que la persona tenga al menos una prueba de resistencia a la insulina positiva o evidencia de intolerancia a los carbohidratos o DM.

Los resultados que se obtuvieron en este estudio utilizando los criterios del ATP III, fueron muy similares a los encontrados en la población mexicanoamericana en el estudio NHANES III que usó los mismos criterios. Eso lo hace una población de alto riesgo.

Cuando se compararon los resultados de la prevalencia ajustada por edad de la población urbana y rural, se encontró que era significativamente menor en los hombres de procedencia rural (2,2% - IC 95% = 0,5 - 3) que posiblemente esté relacionada con su estilo de vida, caracterizado por un trabajo físico intenso.

En Colombia la gente está migrando a las ciudades aceleradamente y la suya constituye una población importante para prevención primaria del SM, especialmente en los hombres. Usando la definición clínica del ATP III, nuestra

población urbana tiene una prevalencia mayor que la de los blancos en Estados Unidos (23,8%) y casi tan alta como la de los mexicanos-americanos (31,9%) que se considera un grupo de alto riesgo (datos del NHANES III).

FISIOPATOLOGÍA

Consecuencias de la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia compensatoria

No todos los individuos resistentes a la insulina y con hiperinsulinemia compensatoria desarrollan SM, ya que estos factores no son los únicos responsables de estas alteraciones. Por ejemplo, dos individuos con historia de resistencia a la insulina, hiperinsulinemia e hipertrigliceridemia, difieren en la capacidad de remover las lipoproteínas ricas en triglicéridos del plasma. Como consecuencia, un sujeto podría tener niveles de triglicéridos de 140 mg/dl, mientras el otro podría tener una concentración mayor de 180 mg/dl.²⁹

Esta situación es mucho más complicada en el caso de HTA. Incluso, aunque la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia son responsables del aumento de la presión arterial en más del 50% de los casos de los pacientes con HTA esencial, podría existir una proporción de pacientes con HTA esencial como uno de los componentes del SM.

La resistencia a la insulina no es una enfermedad por sí misma, es más bien

una anormalidad fisiológica que aumenta el riesgo de desarrollar una o más de las anormalidades del SM. No todos los pacientes desarrollan esas anormalidades, ni el hecho de tener esas anormalidades los destina a la resistencia a la insulina. En otras palabras, la presencia de cualquier anormalidad indica que el individuo puede tener resistencia a la insulina y aumenta la posibilidad de que otras anormalidades estén presentes. Mientras más resistencia a la insulina, mayor probabilidad de tener hiperinsulinemia compensadora y más probabilidad de tener síndrome metabólico.³⁰

Aunque las anormalidades del SM pueden ocurrir de manera independiente, se reconoce la relación que pueden tener la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia con cada uno de los componentes del SM:

Alteración del metabolismo de los carbohidratos: La mayoría de los pacientes con SM pueden tener la glicemia en ayunas normal; sin embargo, la probabilidad de que un individuo tenga asociada la intolerancia a los carbohidratos en ayunas o poscarga con 75 g aumenta.

Metabolismo del ácido úrico: Las concentraciones plasmáticas de ácido úrico están aumentadas, lo que va asociado con una disminución de la depuración renal del ácido úrico. Sin embargo, las concentraciones de ácido úrico no son muy buen predictor de resistencia a la insulina. Así pues, un aumento del

ácido úrico aumenta la probabilidad de que el individuo tenga resistencia a la insulina, pero una concentración normal no lo descarta.

Dislipidemia: Aumento en los niveles de triglicéridos y disminución en los niveles de HDL son hallazgos frecuentes. La dislipidemia está acompañada con LDL pequeñas y densas y un aumento en los remanentes ricos en triglicéridos en la fase postprandial. Estos cambios producen la dislipidemia aterogénica, la cual es la asociación mejor establecida entre resistencia a la insulina y enfermedad cardiovascular.

Hemodinámicas: La HTA en pacientes con resistencia a la insulina se explica por aumento en la actividad del sistema nervioso simpático con la consecuente vasoconstricción y retención de sodio renal.

Hemostáticos e inflamatorios: Se ha descrito aumento de los niveles del PAI 1, fibrinógeno y marcadores de inflamación como proteína C reactiva ultrasensible; también el tejido adiposo, al ser activo metabólicamente secreta varias quemokinas y citoquinas proinflamatorias como son: interleukina-6 y el factor de necrosis tumoral- α , todas ellas implicadas en la génesis de la placa ateromatosa.³¹⁻³⁸ Sin embargo, existe gran controversia sobre si estos hallazgos son simplemente un epifenómeno aumentado por la aterogénesis en personas resistentes a la insulina, o si tienen un papel causal en el desarrollo de enfermedad cardiovascular.

Disfunción endotelial: Se ha descrito un aumento en la adherencia al endotelio de los mononucleares, inducido por el MCP-1 y la interleukina-8, las cuales son producidas y secretadas por las células del endotelio estimuladas por las fuerzas mecánicas, que con la asociación del aumento de moléculas de adhesión celular y dimetilarginina asimétrica (un inhibidor endógeno de la óxido nítrico sintetasa) producen una disminución de la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio.^{35, 39}

OBESIDAD Y RIESGO DE DESARROLLAR DM TIPO 2

La obesidad es un potente factor para el desarrollo de DM tipo 2. El impacto que tiene la obesidad en la incidencia de DM es triple: índice de masa corporal elevado, tiempo de duración de la obesidad y cambios recientes en el peso corporal, los tres contribuyen al riesgo de DM.⁴⁰ El riesgo relativo de desarrollar DM tipo 2 aumenta de manera considerable en la medida en que aumenta el IMC. Esta relación se puede demostrar en el Nurse's Health Study, el cual siguió de manera prospectiva a 114.000 pacientes por un período de 14 años. Tomando como referencia un IMC < 22 Kg/m², el riesgo ajustado por edad para hipertensión aumentó considerablemente con relación al aumento del IMC. Mujeres con un IMC de 35 o más tuvieron un aumento del riesgo de desarrollar DM tipo 2 de 93 veces. Inclusive las mujeres en sobrepeso tuvieron un riesgo mayor, siendo para las que tenían un IMC entre 25

y 26,9 de 8 veces y para las que tenían entre 27 y 28,9 de 15,8 veces.⁴¹

La ganancia de peso es también un importante determinante en el riesgo de desarrollar DM tipo 2, siendo más importante en aquellas personas que tienen mayor IMC basal. En un estudio que incluyó más de 51.000 hombres entre 40 y 75 años, los participantes fueron agrupados en tertiles acorde a su IMC a los 21 años de edad. El riesgo de DM tipo 2 se correlacionó de manera positiva con la ganancia de peso desde los 21 años en cada tercil, como con el IMC a los 21 años. Pacientes con IMC mayor de 24 y al menos una ganancia de peso de 11 kg tuvieron un aumento del riesgo de 21 veces de desarrollar DM tipo 2, comparados con personas con un IMC menor de 22 y con una ganancia de peso menor de 5 kg.

La obesidad como factor de riesgo para la DM tipo 2

Datos epidemiológicos de varios estudios indican cómo el síndrome de resistencia a la insulina es un factor de riesgo para desarrollar DM en los sujetos obesos.

Desde el punto de vista metabólico, la resistencia a la insulina (según se determinó por medio de la técnica de clamp euglicémico en 1.400 sujetos europeos no diabéticos en el estudio EGIR), está presente sólo en una fracción de los sujetos obesos, en tanto que la hiperinsulinemia es relativamente más frecuente.

Datos recientes informados por Gastaldelli han demostrado cómo la acumulación de grasa visceral se asocia con un aumento de la gluconeogénesis y contribuye a la hiperglicemia en ayuno de los pacientes con DM tipo 2.

La resistencia a la insulina se asocia a la lipólisis en el tejido graso como fenómeno concomitante muy frecuente, en donde el incremento del aporte de sustratos grasos a los tejidos periféricos y especialmente al hígado es un mecanismo que a la vez incrementa la resistencia periférica a la insulina. En el hígado se produce un aumento del flujo de ácidos grasos libres, fenómeno que agrava la resistencia a la insulina, al incrementar la gluconeogénesis y como consecuencia produce aumento en la liberación de lipoproteínas ricas en triglicéridos.

Diferencias entre síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2

La sensibilidad en la captación de glucosa por los tejidos mediada por insulina varía ampliamente entre individuos de una misma población. Cuando los pacientes resistentes a la insulina no pueden mantener el grado de hiperinsulinemia necesario para vencer la resistencia, se desarrolla la DM tipo 2. Sin embargo, individuos con resistencia a la insulina que secretan adecuada insulina para permanecer normoglucémicos, pueden tener aumento del riesgo de desarrollar una serie de anormalidades que configuran el síndrome metabólico (SM).

El SM es probablemente el marcador mas cercano de la fase normoglucémica de la DM tipo 2, aunque no todas las personas con SM desarrollan DM tipo 2. Esto se debe probablemente a que para ello se requiere un segundo componente fisiopatológico relacionado con un defecto en la secreción de insulina por las células beta del páncreas.

Sin embargo, los pacientes resistentes a la insulina que desarrollan una hiperinsulinemia compensadora tienen un aumento del riesgo de desarrollar las anormalidades que configuran el SM y enfermedad cardiovascular.

Como la mayor causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes con DM tipo 2 es la enfermedad cardiovascular y como la mayoría de los pacientes con DM tipo 2 son resistentes a la insulina, se hace difícil la separación entre estos dos síndromes. Sin embargo, el diagnóstico de DM tipo 2 está basado en el grado de hiperglicemia que incrementa el riesgo de desarrollar complicaciones microvasculares (retinopatía, neuropatía y nefropatía) y no en el riesgo de desarrollar enfermedad cardiovascular.

OBESIDAD Y RESISTENCIA A LA INSULINA

La obesidad no es una consecuencia de la resistencia a la insulina, pero es una variable fisiológica que disminuye la captación de glucosa por los tejidos periféricos mediada por insulina; además, no todos los individuos resistentes a la insulina son obesos o con sobrepeso, y

viceversa, no todos los individuos con obesidad o sobrepeso son resistentes a la insulina. Para aclarar el papel de la obesidad, ésta debe ser considerada como un factor de riesgo que contribuye a la resistencia a la insulina, no como una consecuencia de la alteración del metabolismo de la glucosa. Esta relación entre obesidad y resistencia a la insulina no debe ser minimizada, ya que la epidemia actual de obesidad ha jugado un papel importante en el aumento en la incidencia de DM tipo 2 y de síndrome metabólico.

Uno de los problemas con respecto a los criterios diagnósticos enunciados por las diferentes asociaciones de SM es la definición de obesidad abdominal.

The American College of Endocrinology (ACE) ⁴² propuso que se utilizara el índice de masa corporal, IMC, en vez de la circunferencia abdominal, para identificar personas con aumento del riesgo de SM. Esta decisión fue basada en varias consideraciones:

El peso y la talla son mediciones simples y que se realizan de manera rutinaria, en contraste con la circunferencia abdominal la cual no es medida rutinariamente y no está tan bien estandarizada.

El IMC ha sido ampliamente usado en Estados Unidos y Europa para definir obesidad y se utiliza para la clasificación de las personas con peso normal, sobrepeso y obesidad que proponen las guías de obesidad.

La evidencia actual no demuestra que la medición de la circunferencia abdominal proporcione un estimado superior para resistencia a la insulina que el IMC.

El IMC y la circunferencia abdominal tienen un coeficiente de correlación $r = 0,9$ en una evaluación de 15.271 participantes del NHANES III, independientemente del género y del grupo étnico.

Por estas razones se consideró que el IMC es adecuado para ser usado como marcador en la identificación de individuos que deben ser evaluados para SM.

Cuando se comparan la medición de circunferencia abdominal y la relación cintura/cadera se encuentra que existe una diferencia estadísticamente significativa. En 2 estudios realizados en Colombia, San Isidro (Bogotá) y EL Retiro (Antioquia), se encontró una diferencia significativa en hombres cuando se definía obesidad abdominal por circunferencia abdominal o por cintura/cadera pudiéndose subestimar su verdadera prevalencia. Es importante pues, realizar estudios con el fin de definir cuál de los dos parámetros es el más indicado para definir obesidad abdominal en nuestra población.

PAPEL DEL TEJIDO GRASO EN EL DESARROLLO DE LA RESISTENCIA A LA INSULINA

A lo largo de la historia de la humanidad la mayoría de las poblaciones han evolucionado en ambientes restrictivos en los cuales se requerían grandes cantidades de esfuerzo físico para obtener la comida en cantidades limitadas. Por tanto, no es de sorprenderse que el genoma humano tenga genes que predisponen al balance positivo de energía y sólo se expresen en la época actual. Los paradigmas predominantes para explicar la asociación entre la obesidad y la resistencia a la insulina han sido el "ciclo de Randle" y la hipótesis visceral/portal gráfico 1. Esta hipótesis afirma que el aumento de la adiposidad, en especial la de los depósitos viscerales, conduce a un aumento del flujo de ácidos grasos libres e inhibición de la acción de la insulina a través del efecto de Randle sobre los tejidos sensibles a la insulina. Dos nuevos paradigmas han surgido de estudios de investigación recientes que pueden explicar los vínculos establecidos entre la adiposidad y la enfermedad.

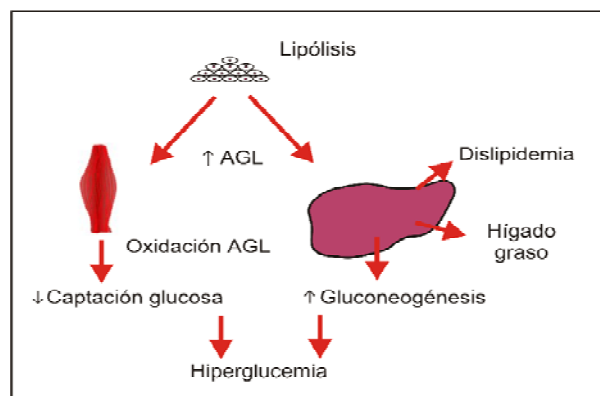


Gráfico 1. Hipótesis visceral/portal.

Tres líneas de investigación respaldan "el síndrome de almacenamiento ectópico de la grasa" gráfico 2:

Primero: la incapacidad de desarrollar una masa de tejido adiposo adecuado, "lipodistrofia", que produce como resultado almacenamiento ectópico de grasa en el hígado, músculo esquelético y célula beta pancreática.

Segundo: la mayoría de los pacientes DM también derivan lípidos hacia el hígado, músculo esquelético y probablemente hacia la célula beta del páncreas. Es importante este hallazgo; varios estudios demuestran que el grado de infiltración grasa de las células del músculo esquelético y el hígado guardan relación con la resistencia a la insulina.

Tercero: el aumento del tamaño del adiposito se asocia con resistencia a la insulina y desarrollo de DM; puede re-

presentar la incapacidad de la masa de tejido de expandirse. Estas tres observaciones respaldan la hipótesis de la "lipodistrofia adquirida como vínculo entre la adiposidad y la resistencia a la insulina". El depósito de grasa ectópica puede ser el resultado de efectos aditivos o sinérgicos, incluidos el aumento de la ingestión de grasa en la dieta, la disminución de la oxidación de la grasa y el deterioro de la adipogénesis.

El paradigma endocrino se desarrolló en paralelo a la hipótesis del "síndrome de almacenamiento ectópico de grasa". El tejido adiposo secreta diversas hormonas endocrinas como leptina, IL-6, angiotensina II, adiponectina y resistina. Desde este punto de vista, el tejido adiposo desempeña una función crítica como glándula endocrina, secretando numerosos factores que potencian los efectos del metabolismo en los tejidos distantes gráfico 3.

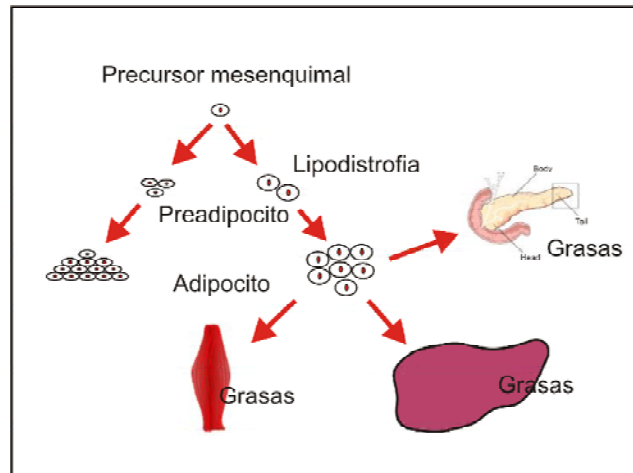


Gráfico 2. Síndrome del almacenamiento ectópico de grasa.

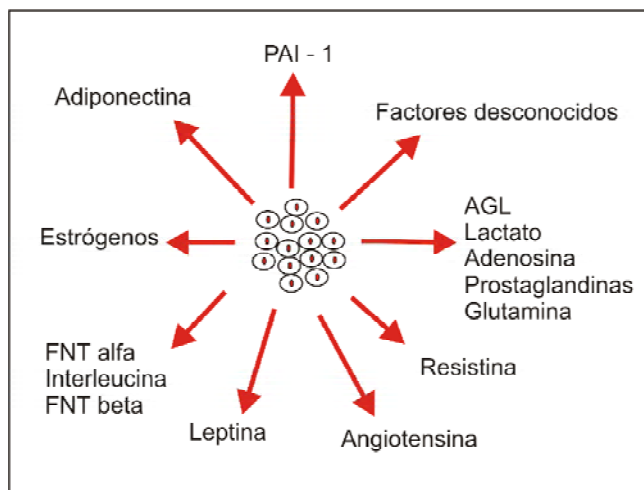


Gráfico 3. Secreción del adiposito.

Durante muchos años se pensó que cuando el aporte de energía sobrepasaba al gasto, el exceso de combustible se almacenaba de una manera pasiva en los adipositos. Sólo se vino a apreciar el papel activo que estas células desempeñan en el metabolismo de la energía cuando se descubrió la leptina, la cual funciona como una hormona para regular el balance de la energía a través de los receptores en el hipotálamo. Desde entonces y hasta ahora se ha demostrado que el adiposito es una célula endocrina y que actúa en los procesos fisiológicos para regular el metabolismo energético global.

La diferenciación de los preadipositos en adipositos implica la activación de una cascada de factores de transcripción que regula varios cientos de proteínas responsables de las funciones multidimensionales de la célula grasa. Se ha de-

mostrado que tres familias de factores de transcripción desempeñan un papel fundamental en la regulación del proceso de diferenciación. Entre estos, el receptor gamma activado por el proliferador de los peroxisomas (PPAR), se considera como un regulador maestro de la adipogénesis, que dirige una vía unificada que gobierna todo el programa de la diferenciación. Pertenecen a la superfamilia de los receptores nucleares de hormonas y, como tales, precisan de la interacción de un ligando para tornarse activos en la función de transcripción. Se ha demostrado que los ácidos grasos polinsaturados de cadena larga (PUFA), y sus derivados (eicosanoides), y varios componentes sintéticos, de los cuales son los más importantes las tiazolidinedionas, son ligando de estos receptores. El tratamiento a los individuos resistentes a la insulina con TZD mejora su sensibilidad a la insulina a través de

mecanismos que comprometen la activación de los PPAR gamma en los adipositos. Los mecanismos exactos son desconocidos, pero varios investigadores consideran que el influjo de grasa dentro y fuera de la circulación es importante, como lo es el aumento de la secreción de pépticos (adiponectina) que aumenta la acción de la insulina en el hígado y el músculo. Otros efectos podrían incluir una supresión de la producción en el tejido adiposo de otros pépticos que se consideran causantes de la resistencia a la insulina, principalmente resistina y citoquinas.^{43, 44}

TRATAMIENTO DEL SÍNDROME METABÓLICO

Cuando se analiza el tratamiento de los pacientes con SM se debe hacer una diferenciación entre los objetivos encaminados a mejorar la resistencia a la insulina y aquellos dirigidos a tratar las anormalidades específicas del SM.⁴⁵

Los que están dirigidos a mejorar la resistencia a la insulina:

Cambios terapéuticos en el estilo de vida: Como se describió previamente, la adiposidad y la actividad física son poderosos moduladores de la captación de glucosa por los tejidos periféricos mediados por la insulina. Lo más importante, y en contraste con otros factores de riesgo que afectan la acción de la insulina, es que son modificables. Una pérdida de peso de 5 a 10% en pacientes

con sobrepeso u obesidad, resistentes a la insulina, puede mejorar significativamente la sensibilidad a la insulina, las anormalidades del SM y disminuir el riesgo de desarrollar DM. El aumento en la actividad física en personas resistentes a la insulina también tiene gran utilidad y proporciona dos beneficios: Primero, incremento en el gasto de energía que puede ayudar a los pacientes a perder peso o a mantener la pérdida, y segundo, si el aumento del gasto energético llega a ser lo suficientemente importante puede mejorar la sensibilidad a insulina directamente con un ejercicio de características aeróbicas con una intensidad aproximada de 30 a 40 minutos y una frecuencia de 4 veces por semana.

La mejor evidencia del efecto benéfico de los cambios terapéuticos en el estilo de vida viene de los recientes ensayos clínicos controlados que muestran que la combinación de pérdida de peso y aumento de la actividad física puede disminuir la incidencia de DM tipo 2 en individuos de alto riesgo, al mismo tiempo que la actividad física bien desarrollada reduce los niveles en plasma de las quemokinas MCP-1 e interleukina-8 en los individuos con síndrome metabólico específicamente.⁴⁵

El tema del ejercicio y el síndrome metabólico se ha explorado de forma acuciosa en grandes estudios, como el de Katzmarzyk y colaboradores⁴⁶ en donde se siguieron 19.000 hombres, entre 20 y 83 años, desde el ACLS (Aerobic Center Longitudinal Study). Durante el segui-

miento a 16 años, se presentaron 480 muertes, 161 de ellas por enfermedad coronaria. Los hombres diagnosticados en este estudio con SM tuvieron 1,29 veces más probabilidad de morir por alguna causa y 1,89 veces más de morir de causa cardiovascular. Luego de la inclusión a los niveles de entrenamiento dentro del análisis, el riesgo relativo se comparó entre los pacientes sanos y los que tuvieran el SM; la estadística no fue muy significativa; es claro que la frecuencia de muertes en los hombres con SM fue más alta que en aquellos sin SM, pero estuvo bastante atenuada por los niveles de entrenabilidad.

Antes de finalizar los beneficios de la pérdida de peso, tres puntos deben ser enfatizados: 1. No todos los individuos obesos o con sobrepeso son resistentes a la insulina o tienen manifestaciones de SM, y la pérdida de peso no aumenta la sensibilidad a la insulina en ese grupo de pacientes, 2. No existe evidencia de que los pacientes obesos resistentes a la insulina tengan mayor dificultad en la pérdida de peso con dietas restrictivas en calorías que los pacientes obesos que no son resistentes a la insulina, y 3. No parece que la capacidad de perder peso en respuesta a las dietas de restricción de calorías varíe en función de la composición de los macronutrientes de la dieta.

Farmacológica: Dada la dificultad de los cambios en el estilo de vida y la limitación en su eficacia en algunos individuos, tendría cabida el uso de drogas. En este contexto las tiazolodi-

nedionas (TZD), serían capaces de mejorar la resistencia a la insulina. Sin embargo, estos medicamentos sólo están aprobados por la FDA para pacientes DM, y no existe evidencia que permita la utilización en pacientes no DM con SM. Su potencial beneficio hace que en estos momentos sean evaluados y estamos a la espera de resultados. La metformina no actúa directamente en la disminución de la resistencia a la insulina, pero puede ofrecer un papel importante en el manejo de los pacientes con SM. Aunque no fue tan efectiva como los cambios terapéuticos en el estilo de vida y la actividad física, también disminuyó la progresión a DM tipo 2 en pacientes con intolerancia a los carbohidratos.

Establecida su importancia en el desarrollo de resistencia a la insulina en personas susceptibles, el tratamiento de la obesidad puede jugar un papel importante en el manejo de los pacientes con sobrepeso u obesidad y SM. Si no pueden perder peso con cambios terapéuticos del estilo de vida, se podría utilizar orlistat o sibutramina.

Tratamiento dirigido a las anormalidades individuales del SM:

Cambios terapéuticos del estilo de vida: se deben tener en cuenta algunos principios cuando se trata un paciente con resistencia a la insulina y con manifestaciones del SM. Se deben evitar dietas bajas en grasas y altas en carbohidratos, a menos que se desee perder de pe-

so. Mientras más resistente a la insulina es un paciente debe secretar más insulina para mantener la homeostasis de la glucosa. Como consecuencia, en ausencia de pérdida de peso, las manifestaciones del SM pueden acentuarse cuando se incrementa la cantidad de carbohidratos en la dieta. Una simple alternativa es minimizar la ingesta de grasas saturadas las cuales pueden ser remplazadas por grasas monoinsaturadas, preferiblemente que por carbohidratos, manteniendo una moderada ingesta de carbohidratos; además, esta dieta es eficaz para disminuir los niveles de colesterol LDL. Adicional bene-

ficio puede ser obtenido aumentando la ingesta de fibra soluble.¹²

Farmacológica: En ausencia de una droga que sea capaz de corregir todas las anormalidades del SM, se necesitan drogas dirigidas a corregir las anormalidades individuales del SM: HTA, dislipidemia, que persisten a pesar de los cambios en el estilo de vida. No existen guías basadas en la evidencia dirigidas a proporcionar las metas terapéuticas de las manifestaciones centrales del SM, pero se deben hacer esfuerzos por obtener adecuados niveles de presión arterial, glucosa y lípidos.¹²

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. McGarry JD. Banting lecture 2001; dysregulation of fatty acid metabolism in the etiology of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 7-18.
2. Organización Mundial de la Salud. Síndrome metabólico. Disponible en: http://www.who.int/health_topics/risk_factors/en/
3. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-2497.
4. Rodríguez AL, Sánchez M, Martínez LL. Síndrome metabólico. *Rev Cubana Endocrinol* 2002; 13(3).
5. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002; 288:2709-2716.
6. Isomaa B, Almagren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-689.
7. Hanson RL, Imperatore G, Bennett PH, Knowler WC. Components of the "metabolic syndrome" and incidence of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 3120-3127.
8. Syvanne M, Nieminen MS, Frick H, et al. Lipid Coronary Angiographic Trial (LOCAT Study). *Circulation* 1998; 98:1993-1999.
9. Ruotolo G, Ericsson CG, Tettamanti C, et al. Bezafibrate coronary atherosclerosis intervention trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:1648-1656.
10. Rubins HB, Robins SJ, Collins DM, et al. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial (VA-HIT Study). *N Engl J Med* 1999; 341:410-418.
11. Jaramillo N, Torres de Galvis Y, Llamas A, Pareja D, Echavarría E, Sánchez F, et al. Com-

- portamiento del riesgo global basado en la escala de Framingham, en la población del área de influencia de la Clínica Las Américas. Medellín, Colombia. 2002. Jornadas Cardiovasculares sobre Factores de Riesgo, Clínica Las Américas-División de Investigaciones, Facultad de Medicina CES, Medellín, Colombia. 2002. *Revista Colombiana de Cardiología* 2003. Abstract.
12. Scott MG, Grundy MD, Hansen B, Smith SC, Cleeman JI, Kahn RA, et al. For conference participants clinical management of metabolic syndrome. Report of the American Heart Association/ National Heart, Lung and Blood Institute/ American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation* 2004; 109:551-556.
 13. Defronzo RA, Tobin JD, Andres R. The glucosa clamp technique a method for the quantification of beta cell sensitivity to glucosa and of tissue sensitivity to insulin. *Am J Physiol* 1979; 237: E 214 E 223.
 14. Bonora E, Moghetti P, Zancanaro C, Cigolini M, Querena M, Cacciatori V. Estimates of in vivo insulin action in man: comparison of insulin tolerance test and euglycemic and hyperglycemic glucose clamps studies. *J Clin. Endocrinol Metab* 1989; 68:374-378.
 15. Saad MF, Anderson RL, Laws A, Watanabe RM, Kades WW, Chen YDI, et al. For the insulin resistance atherosclerosis study: A comparison between the minimal model and the glucose clamp in the assessment of insulin sensitivity across the spectrum of glucose tolerance. *Diabetes* 2000; 43:1114-1121.
 16. Mathews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-419.
 17. Goodman-Gruen D, Barret-Connor E. A prospective study of sex hormone-binding globuline and fatal cardiovascular disease in Rancho Bernardo men and women. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1996; 81 (8): 2999-3003.
 18. Wilson PWF, Kannel WB, Silbershats H, et al. Clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1104-1109.
 19. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. (The Botnia Study). *Diabetes Care* 2001; Apr 24 (4): 683-89.
 20. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM. NCEP-defined metabolic syndrome, diabetes, and prevalence of coronary heart disease among NHANES III participants age 50 years and older. *Diabetes* 2003; 52:1210-1214.
 21. Hu G, Qiao Q, Tuomilehto J, et al for the DECODE study group. Prevalence of the metabolic syndrome and its relation to all-cause and cardiovascular mortality in non-diabetic european men and women. *Arch Intern Med* 2004; 164:1066-1076.
 22. Olijhoek JK, van der Graaf Y, Banga J, et al. The metabolic syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *European Heart Journal* 2004; 25, 342-348.
 23. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287:356-359.
 24. Botero JF, et al. Estudio de prevalencia del síndrome metabólico en El Retiro, Antioquia, Colombia. 2002. (En prensa)
 25. Aschner P, King H, Triana de Torrado M, Rodríguez BM. Glucose intolerance in Colombia. *Diabetes Care* 1993; 16:90-93.
 26. Censo de la población de El Retiro por la estratificación del SISBEN. 1994. En prensa.
 27. Jaramillo N, Llamas A, Echavarría E, Torres Y, Botero JF, Sánchez F, et al. Estudio de prevalencia de síndrome metabólico en una población urbana-Medellín, Colombia 2002. Jornadas cardiovasculares de factores de riesgo, Clínica Las Américas - División de investigaciones, Facultad de Medicina CES, Medellín.

- Colombia. 2002. *Revista Colombiana de Cardiología* 2003. Abstract.
28. Aschner P. Personal communication. Presentado para publicación, 2003.
29. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595 – 1607.
30. American College of Endocrinology position statement of the insulin resistance syndrome: American College of Endocrinology task force on the insulin resistance syndrome. *Endocrine Practice* 2002; 9: 236– 252.
31. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease) Augsburg Cohort Study, 1984 a 1992. *Circulation* 1999; 99:237-42.
32. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potencial adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103:1813-8.
33. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, et al. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14,719 initially healthy american women. *Circulation* 2003; 107:391-7.
34. Pradhan AD, Ridker PM. Do atherosclerosis and type 2 diabetes share a common inflammatory basis? *Eur Heart J* 2002; 23:831-4.
35. Gerhardt CC, Roemro IA, Cancellio R, et al. Chemokines control fat accumulation and leptin secretion by cultured human adipocytes. *Mol Cell Endocrinol* 2001; 175:81-92.
36. Mhamed-Ali V, Goodrick S, Rawesh A, et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but no tumor necrosis factor-alpha, in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82:4196-200.
37. Sethi JK, Hotamisligil GS. The role of TNF alpha in adipocyte metabolism. *Semin Cell Dev Biol* 1999; 10:19-29.
38. Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19:972-8.
39. Okada M, Matsumori A, Ono K, et al. Cyclic stretch upregulates production of interleukin-8 and monocyte chemotactic and activating factor-monocyte chemoattractant protein-1 in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18:894-901.
40. Xavier F, Sunyer P, Jr. The obesity epidemic: Pathophysiology and consequences of obesity. *Obesity Research* 2002; 10: 97s-104s.
41. Kip KE, Marroquin OC, Kelley DE, et al. A report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women. *Metabolism* 2004 Feb; 53(2):264.
42. Einhorn D, Reaven GM, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 2003; 9:237-252.
43. Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocyte. *J Biol Chem* 1995; 270:26746-26749.
44. Combs TP, Wagner JA, Berger J, et al. Induction of adipocyte complement-related protein of 30 kilodaltons by PPAR delta agonistas: a potential mechanism of insulin sensitization. *Endocrinology* 2002; 143:998-1007.
45. Troseld M, Lappegard KT, Claudi T, et al. Exercise reduces plasma levels of the chemokines MCP-1 and IL-8 in subjects with the metabolic syndrome. *European Heart Journal* 2004; 25:349-355.
46. Katzmarzyk PT, et al. Cardiorespiratory fitness protects against all-cause and CVD mortality in men with metabolic syndrome. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1092 – 1097.

10

Sedentarismo como factor de riesgo para aterosclerosis

Carlos José Jaramillo Gómez

El daño causado a la humanidad por la aterosclerosis en muertes prematuras, secuelas que alteran seriamente la calidad de vida y costos que origina por pérdida de vidas invaluable y atención en recursos humanos y tecnológicos, ha convertido a esta enfermedad en uno de los flagelos más temidos en el último siglo. Los conocimientos sobre su origen y fisiopatología se acrecientan día a día, pero aún desconocemos los aspectos claves que permitan prevenir su aparición o curarla. Hemos aprendido sobre la manera como se forma la placa aterosclerótica y como se originan los grandes síndromes ateroscleróticos: angina estable, angina inestable, infartos de miocardio con y sin elevación del segmento ST, arritmias, muerte súbita, falla cardíaca, enfermedad cerebrovascular y enfermedad vascular obstructiva crónica; hemos identificado factores que facilitan su aparición y desarrollado estrategias para disminuir

la aparición de la enfermedad y sus manifestaciones. Se ha logrado, gracias a ello, amainar el impacto que viene causando. Cuando tengamos el conocimiento adecuado, otras serán las estrategias que utilizemos, pero en el momento se debe aprovechar lo que sabemos para evitar la aparición y desarrollo de la enfermedad.

Estudios epidemiológicos realizados a mediados del siglo pasado mostraron con contundencia que las personas más activas, tanto en el orden laboral como en el recreativo, tenían una menor mortalidad general y cardiovascular.¹ Esta evidencia llevó a una investigación cuyos resultados son el respaldo de una serie de recomendaciones para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad aterosclerótica.² Hay respuestas precisas a muchas de las preguntas que se formulan alrededor de este asunto, pero cada vez surgen nuevos interrogantes que son el motor de la inves-

Médico internista

tigación actual. Como estrategia de este artículo se presentarán las preguntas más frecuentes y algunas de las respuestas que podemos ofrecer a ellas ahora:

PREGUNTAS

¿Qué es sedentarismo?

¿Qué evidencia tenemos de que el sedentarismo es un factor de riesgo para el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica?

¿Cuál es el nivel de actividad física que ha demostrado modificar el curso natural de la enfermedad aterosclerótica?

¿Cómo logra modificar la fisiopatología de la enfermedad el ejercicio regular?

¿Cuál es el concepto de buena capacidad física? ¿Está relacionado con el ejercicio regular? ¿Depende de otros factores? ¿Es factor protector?

En el cálculo del riesgo global para desarrollar aterosclerosis y sus consecuencias, ¿podemos dar un puntaje al sedentarismo, a la actividad física regular, a la capacidad funcional? ¿Sería de utilidad?

¿Por qué nuestra sociedad postmoderna tiene índices tan altos de sedentarismo?

¿Por qué son tan poco exitosas las estrategias para cambiar de estilos de vida e incluir entre ellos el ejercicio regular?

Si siempre se ha sido sedentario y se inicia un programa de ejercicio regular

a una edad avanzada, ¿se logra modificar la fisiopatología de la enfermedad?

El riesgo del sedentarismo ¿es igual en las diferentes poblaciones? (ancianos, negros, blancos, diabéticos, obesos, hombres, mujeres)

¿Justifica cuantificar el nivel de actividad física que realiza una persona en particular e incluir esta determinación como un indicador de riesgo, como lo son los niveles de colesterol total, LDL, HDL y triglicéridos?

¿Tiene valor utilizar un instrumento para calificar la capacidad funcional de una persona en la calificación de riesgo cardiovascular?

¿Vale la pena realizar pruebas de esfuerzo para ver la capacidad objetiva de las personas, sus respuestas de frecuencia cardíaca, tanto el incremento durante el ejercicio como en la recuperación y la de la presión arterial? ¿Cuál sería su utilidad?

ALGUNAS RESPUESTAS Y NUEVAS PREGUNTAS:

¿Qué es sedentarismo?

Desde que apareció el *homo sapiens* la actividad física que realizaba tuvo que ver con las culturas por las que fue pasando: recolector, cazador, agricultor, pastor, conquistador, viajero, industrial, y ahora la era del conocimiento y las comunicaciones. La tendencia es a realizar menos actividad física en nuestra vida laboral y en la recreación. Las epi-

demias de enfermedad coronaria, obesidad, sobrepeso y diabetes mellitus tienen mucho que ver con el cambio de estilo de vida en alimentación y actividad física regular. A diario realizamos movimientos de grandes masas musculares, por lo menos en el cuidado personal; por lo tanto, los inactivos físicos son una pequeñísima minoría, así que, para definir sedentarismo lo debemos hacer con referencia a un nivel determinado de actividad física dado por dos parámetros: dosis e intensidad; la dosis se refiere al total de energía gastada durante ella y la intensidad refleja la rata de gasto energético consumida, la cual se expresa en porcentaje de la frecuencia cardíaca máxima, en porcentaje del máximo consumo de oxígeno, o en mets (1 mets es 3,5 cc O² kg/min). **Es sedentario** quien no realiza una actividad física de por lo menos 3 días a la semana de 30 minutos de duración cada vez y de una intensidad de 4 a 6 mets.²

¿Cuál es la evidencia disponible que demuestra que es un factor de riesgo?

Estudios epidemiológicos

En 1953 se publicó por primera vez, en Lancet,³ un estudio que comparaba la mortalidad general y la cardiovascular en empleados de los buses londinenses, demostrándose que era significativamente menor la de los que tenían que recorrer el bus todo el día para cobrar la tarifa que la de los conductores que debían estar sentados durante el mismo tiempo. Más adelante Paffenbarger,

quien ha sido uno de los investigadores más activos en el tema de la actividad física en diferentes poblaciones, publicó el estudio que realizó con los estibadores del puerto de San Francisco⁴ y el seguimiento a largo plazo de cohortes de los alumnos de Harvard^{5,6} en el que se muestra cómo las personas con oficios más activos tienen una menor morbilidad general y cardiovascular. Los estudios publicados hasta el noventa han sido condensados en amplias revisiones,^{7,9} y Berlín, otro investigador notable en el tema, publica un metanálisis en 1990¹⁰ revisando la literatura sobre el papel de la actividad física en la prevención de la aparición de la enfermedad coronaria; este autor encontró 27 estudios de tipo cohorte y la conclusión fue que cuando se comparaban los grupos más activos físicamente con aquellos que no lo eran, los primeros tenían una menor mortalidad general y cardiovascular. Estas conclusiones se repiten en los estudios que se han publicado en la última década del siglo pasado y lo corrido de éste, como Los Angeles Atherosclerosis Study,¹¹ PRIME¹² y Finnish Twin Cohort.¹³

Seguimiento de personas con buena capacidad física vs aquellas con menor capacidad:

Son varios los estudios en los que se ha realizado un seguimiento por muchos años de la mortalidad general y cardiovascular en personas aparentemente sanas a las que se les realizó una prueba de esfuerzo para determinar su capacidad funcional, y en todas ellas se ha llegado a la conclusión de que aquellas con

mayor capacidad funcional tienen menor mortalidad general y cardiovascular; por ejemplo el publicado en *Lancet*, en 1998, por Eriksen¹⁴ en el cual se les hizo seguimiento a 2.014 hombres entre 40 y 60 años, aparentemente sanos, por un período de 22 años; se les realizó una determinación de su capacidad física mediante una prueba ergométrica al iniciar el estudio y se les efectuaron controles posteriores que permitieron concluir que aquellos con mayor capacidad física, los que la mantenían o la lograban con el paso del tiempo, tenían menos riesgo de mortalidad general y por causas cardiovasculares. Más recientemente, Myers publicó, en el *NEJM*, en el 2002,¹⁵ un estudio de 6.213 hombres que habían sido remitidos para una prueba de esfuerzo por algún motivo, a quienes se les hizo un seguimiento por 7 años; 3.679 presentaron una prueba anormal o se les documentó enfermedad cardiovascular, y en los restantes la prueba fue normal y no se les documentó enfermedad cardiovascular. La capacidad funcional expresada en mets fue el predictor mas fuerte de mortalidad en ambas poblaciones, indicando que el incremento en 1 met en la capacidad funcional logra mejorar en un 12% la sobrevida de aquellos que lo logran. El riesgo de muerte en los que no alcanzan a llegar a 5 mets es el doble de los que logran sobrepasar los 8 mets. Balady¹⁶ en una editorial sobre el anterior trabajo, reflexiona sobre los principios darwinianos de la supervivencia de las especies que se correlaciona, como se comprueba en estos estudios, con las mayores posibilidades de los

más capaces. Hacía falta un estudio en el que se evaluaran las mujeres y viene a llenar ese espacio una publicación que aparece en *JAMA* (oct. 2003), un estudio presentado por Samia Mora, en el que se hace seguimiento durante 20 años a 2.994 mujeres que fueron sometidas a una prueba de esfuerzo, concluyendo que era predictor para mortalidad general y cardiovascular la baja capacidad funcional y la recuperación lenta de la frecuencia cardíaca después del esfuerzo.¹⁷

PROGRAMAS DE REHABILITACIÓN CARDÍACA

Los metanálisis de O'Connor¹⁸ y Oldridge¹⁹ sobre los programas de rehabilitación cardíaca, que incluían el ejercicio regular como una de las estrategias de trabajo integral con las personas que habían sufrido un infarto agudo de miocardio o habían pasado por una cirugía de revascularización, mostraron cómo se disminuía la mortalidad general y la cardiovascular en los pacientes que habían estado en dichos programas en comparación con aquellos que no. Aún más, Hambrich acaba de publicar un estudio aleatorizado donde se demuestra que el entrenamiento físico en pacientes con enfermedad coronaria estable a la revascularización con angioplastia percutánea,²⁰ es superior, y en pacientes con falla cardíaca, un metaanálisis de nueve estudios que incluyeron 801 pacientes en los cuales se utilizó un programa de ejercicio supervisado de por lo menos 8 semanas de duración, demostró un incremento significativo en la prolongación de sus vidas.²¹

¿Cuáles son las explicaciones del efecto del ejercicio sobre la enfermedad aterosclerótica?

Hay una amplia documentación sobre el efecto favorable del ejercicio sobre muchos de los otros factores de riesgo para desarrollar enfermedad aterosclerótica, sobre algunos elementos que participan en el proceso y sobre su fisiopatología. Una buena revisión de los cambios del perfil lipídico, relacionados con la intensidad del ejercicio, se encuentra en el artículo de Kraus,²² publicado en el NEJM en noviembre del 2002. El ejercicio mejora la tolerancia a la glucosa modulando el metabolismo de la insulina, disminuye el sobrepeso y la obesidad,²³ facilita la cesación del consumo de tabaco, disminuye las cifras de presión arterial sistólica y diastólica, modula favorablemente el sistema autónomo, mejora el tono emocional y previene la depresión, modula favorablemente el sistema inmune, incrementa la dimensión de las arterias coronarias y facilita la formación de circulación colateral. Hay una interesante demostración presentada por el grupo de Hambrecht²⁴ de cómo el entrenamiento con ejercicio mejora la vasodilatación dependiente del endotelio, tanto en los vasos epicárdicos coronarios como en los vasos de resistencia, mejora la disfunción endotelial en forma general,²⁵ mejora la función plaquetaria, los mecanismos fibrinolíticos, disminuye las citoquinas aterogénicas^{26,27} y los niveles de proteína C reactiva como un indicador de inflamación, proceso muy probablemente implicado en la aterosclerosis.²⁸

¿Cuál es el nivel de ejercicio que logra los efectos positivos?

Aún hay controversias y se esperan los resultados de estudios bien diseñados que prueben diferentes "cantidades e intensidades" de ejercicio para dar pautas precisas, pero con la evidencia acumulada hasta el momento se demuestra que el ejercicio regular, realizado de 3 a 7 días a la semana durante 30-40 minutos, aún de baja intensidad, es benéfico, como lo demostró con gran solidez el estudio prospectivo que viene siguiendo a 72.488 mujeres enfermeras en EEUU²⁹ publicado en el 99, que concluyó que una caminata vigorosa de al menos 3 horas en la semana logra casi los mismos efectos que el ejercicio fuerte en la reducción de la incidencia de eventos coronarios en las mujeres, entre 30 y 40%.

La capacidad física, como una manera de establecer entrenamiento o capacidad para realizar una determinada actividad física, ¿es un predictor de morbimortalidad general y cardiovascular?

Como se anotó previamente, estudios como los de Eriksen¹⁴ Myers,¹⁵ y Mora¹⁷ demuestran cómo una baja capacidad funcional se asocia a un mayor riesgo de mortalidad general y cardiovascular y que por cada mets adicional o que se adquiriera por entrenamiento de capacidad funcional, se logra mejorar en un 12% la sobrevivencia.

La capacidad física está influenciada en un 40% por los factores genéticos y un 60% por otros factores,³⁰ entre ellos los estilos de vida y la presencia de enfermedades en forma subclínica, aspectos que pueden ser modificables.

¿Por qué las personas no hacen actividad física regular y de intensidad moderada o elevada teniendo una evidencia tan grande de su utilidad en el logro de la salud, su mantenimiento y la prevención de varias enfermedades desastrosas?

¿Depende de los aspectos culturales? laborales? educativos? de la difusión de los conocimientos en salud en la comunidad? de las concepciones sobre salud de las personas y las comunidades? de los intereses económicos? hay alguna predisposición genética? Los menos aptos físicamente ¿evitan hacer ejercicio regularmente, por fatiga o síntomas relacionados con la actividad física moderada? Las respuestas a estas preguntas permitirán a quienes trabajan en promoción de la salud y prevención de las enfermedades cardiovasculares, proponer estrategias para incrementar los factores protectores y disminuir los de riesgo para estas enfermedades.

Por la industrialización, la robotización, los medios de transporte y las comunicaciones modernas, las actividades laborales requieren cada vez menos actividad física; por lo tanto, para realizarla en los niveles protectores se requiere un plan

de actividades bien estructurado, con un propósito definido (es lo que llamamos "ejercicio"), bien sea como entretenimiento, disfrute, o motivación o con el ánimo de acoger una recomendación médica. Al crear hábitos de actividad física regular desde la infancia, sobre todo si se matiza de entretenimiento, pasatiempo o socialización, se logra que un número mayor de personas permanezcan fieles al ejercicio (como ya se denominó) regular. Como esto no es natural al hombre, se debe crear como una disciplina y hábito y para ello se requieren estrategias de un profundo conocimiento de la naturaleza del hombre y su entorno. Es un reto encontrar, trabajando interdisciplinariamente trabajadores de la salud, educadores, sicólogos, sociólogos, comunicadores, antropólogos y políticos, estrategias exitosas para lograr que el sedentarismo se disminuya a su mínima expresión.

Si siempre se ha sido sedentario y se inicia el ejercicio regular a una edad avanzada ¿se logran los beneficios del ejercicio?

El estudio de las Enfermeras, el de Myers, uno reciente del Programa del Corazón de Honolulu³¹ donde se siguió a 707 hombres jubilados no fumadores, y el más nuevo, presentado por Gegg³² en Jama de mayo del 2003, en el que se estudian los cambios en la actividad física y la mortalidad entre mujeres ancianas, demuestran que quien más se beneficia de mejorar su capacidad funcional y adquirir un hábito de ejercicio regular es aquel que tiene pobre capacidad funcional y ha sido sedentario, y que así se

empiece la actividad física en la vejez, se logran beneficios importantes.

EL RIESGO DEL SEDENTARISMO ¿ES IGUAL EN LAS DIFERENTES POBLACIONES?

Los estudios realizados en hombres, mujeres, ancianos, raza blanca, raza negra, obesos, diabéticos, todos ellos han demostrado que el ejercicio regular disminuye entre un 30 y un 50% la mortalidad.

En el cálculo de riesgo global para desarrollar aterosclerosis y sus consecuencias en los próximos 10 años, ¿por qué no se incluyó el sedentarismo?

La propuesta de la AHA/ACC para determinar el riesgo cardiovascular usando ecuaciones que incluyen los diferentes riesgos conocidos para la enfermedad coronaria,³³ a pesar de que reconoce que el sedentarismo debe considerarse un riesgo mayor, es también clara en expresar que no se ha podido determinar qué tanto incrementa, de manera independiente de los otros riesgos mayores, la posibilidad de desarrollar enfermedad coronaria y que es difícil determinar el nivel de inactividad física de los individuos: Por estas razones no se incluyó en la determinación cuantitativa del riesgo global. Eso sí, considera al sedentarismo como un objetivo independiente para intervenir en el proceso de prevención y recomienda que el personal de salud estimule a todas las personas a

realizar ejercicio regularmente y que aquellos de alto riesgo sean remitidos a un programa dirigido y vigilado.

¿Valdría la pena trabajar en instrumentos que permitan cuantificar adecuadamente la actividad física y la capacidad funcional para incluirlos en las tablas de determinación de riesgo global para enfermedad coronaria?

Después de mirar la evidencia del ejercicio regular como factor protector para desarrollar enfermedad coronaria y sus consecuencias, y que la capacidad funcional es un predictor de morbimortalidad general y cardiovascular, vale la pena replantear el esfuerzo de cuantificarlas, bien sea modificando los puntos que se asignan por la edad, o asignándoles un puntaje adicional. Esto permitiría lograr una mejor actitud del personal de salud para determinar en la evaluación de sus pacientes la cantidad de ejercicio que realizan y su capacidad funcional y estimularlos a adquirir el hábito de realizar ejercicio regularmente. Esto no incrementaría costos, pues en los pacientes de riesgo bajo e intermedio se podrían realizar evaluaciones de la capacidad funcional con pruebas submáximas que no requieran los costos que demandan las pruebas de esfuerzo. Es un ejercicio en el que deberíamos comprometernos con los epidemiólogos.

En nuestro medio se vienen haciendo esfuerzos para conocer la prevalencia

de los factores de riesgo para aterosclerosis y estratificar, según las tablas de riesgo global, a las personas que los presentan. En este estudio del doctor Nicolás Jaramillo y colaboradores,³⁴ se encontró una prevalencia del sedenta-

rismo del 73%. En esta población se están ensayando novedosas intervenciones de carácter multidisciplinario con innovaciones pedagógicas. Esperamos ver resultados en un futuro inmediato.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Surgeon General Report. Physical activity and health: Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, 1996.
2. Thompson PD, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerosis cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107:3109-3116.
3. Morris JN, Heady JA, Raffle PAB, et al. Coronary heart disease and physical activity of work. *Lancet* 1953; 2:1053-7; 1111-20.
4. Paffenbarger RS, Hale WE. Work activity and coronary heart mortality. *N Engl J Med* 1975; 292: 545-50.
5. Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL, Hsieh CC. Physical activity, all-cause mortality, and longevity of college alumni. *N Engl J Med* 1986; 314: 605-13.
6. Paffenbarger RS, Hyde RT, Wing AL, Lee IM, Jung DL, Kampert JB. The association of changes in physical-activity level and other lifestyle characteristics with mortality among men. *N Engl J Med* 1993; 328: 538-45.
7. Powel KE, Thompson PD, Caspersen CJ, Kendrick JS. Physical activity and the incidence of coronary heart disease. *Ann Rev Public Health* 1987; 8: 253-87.
8. Oberman A. Exercise and the primary prevention of cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 1985; 55: 10D-20D.
9. Shephard RJ. Exercise in coronary heart disease. *Sports Med* 1986; 3: 26-49.
10. Berlin JA, Colditz GA. A meta-analysis of physical activity in the prevention of coronary heart disease. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 612-28.
11. Nordstrom CH, et al. Leisure time physical activity and early atherosclerosis: The Los Angeles Atherosclerosis Study. *Am J Med* 2003; 115: 19-25.
12. Wagner A, et al. Physical activity and coronary event incidence in northern Ireland and France. The Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infraction. *Circulation* 2002; 105: 2247-2252.
13. Kujala UM, Kaprio J, Sarna S, Koskenvuo M. Relationship of leisure time physical activity and mortality: The Finish Twin Cohort. *JAMA* 1998; 279:440-4.
14. Erikssen G, et al. Changes in physical fitness and changes in mortality. *Lancet* 1998; 352:759-62.
15. Myers J, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *New Eng J Med* 2002; 346:793-801.
16. Balady G. Survival of the fittest-more evidence. *New Eng J Med* 2002; 346:853-4.
17. Mora S. Ability of exercise testing to predict cardiovascular and all cause death in asymptomatic women: a 20 year follow-up at the lipid research clinics prevalence study. *JAMA* 2003; 290:1600-1607.
18. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, et al. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80:234-244.
19. Oldridge NB, Guyatt GH, Fischer ME, et al. Cardiac rehabilitation after myocardial

- infarction: combined of randomized clinical trials. *JAMA* 1988; 260:945-950.
20. Hambrecht R, et al. Percutaneous coronary angioplasty compared with exercise training in patients with stable coronary artery disease. *Circulation* 2004; 109:1371-1378.
 21. Extramach Colaborative. Exercise training meta-analysis of trails in patients with chronic heart failure. *BMJ* 2004.
 22. Kraus W, et al. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma proteins. *N Eng J Med* 2002; 347:1483.
 23. Slentz CA, Duscha BD, Johnson JL, et al. Effects of the amount of exercise on body weight, body composition and measures of central obesity. *Arch Intern Med* 2004; 164:31-39.
 24. Hambrecht R, et al. Effects of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N. Eng J Med* 2000; 342:454-60.
 25. Woo KS, Chook P, Yu CW, et al. Effect of diet and exercise on obesity-related vascular dysfunction in children. *Circulation* 2004; 109(16): 1981-6.
 26. Smith JK, Dykes R, Douglas JE, Krishnaswamy G, Berk S. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in person at risk of developing ischemic heart disease. *JAMA* 1999; 281:1722-7.
 27. Trosleid M, et al. Exercise reduce plasma levels of the chemokines MCP-1 and IL-8 in subjects with the metabolic syndrome. *European Heart Journal* 2004; 25:349-355.
 28. Albert MA, Glynn RJ, Ridker PM. Effect of physical activity on serum C-reactive protein. *Am J Cardiol* 2004; 93(2):221-5.
 29. Manson JA, et al. A prospective study of walking as compared with vigorous exercise in the prevention of coronary heart disease in women. *N Eng J Med* 1999; 341:650-8.
 30. Bouchard C, Lesage R, Lortie G, et al. Aerobic performance in brothers: dizygotic and monozygotic twins. *Med Sci Sports Exerc* 1986; 18: 639-46.
 31. Hakim AA, et al. Effects of walking on mortality among nonsmoking retired men. *N Eng J Med* 1998; 338:94-9.
 32. Gregg E, et al. Relationship of changes in physical activity and mortality among older women. *JAMA* 2003; 289:2379-2386.
 33. Grundy S, et al. AHA/ACC Scientific statement. assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. *Circulation* 1999; 100:1481-1492.
 34. Jaramillo N, Torres de Galvis Y, Llamas A, et al. Prevalencia de factores cardiovasculares tradicionales. Población del área de influencia de la Clínica Las Américas, Medellín, Colombia 2002. *Rev. Col. Cardiol.* 2003. Abstract.

11

Mitos y realidades sobre la alimentación y su relación con la enfermedad cardiovascular

Doris Pareja Acevedo

La aterogénesis es un proceso complejo que se produce en respuesta a lesiones en el endotelio y constituye el punto de partida de la enfermedad cardiovascular (ECV). Existe evidencia científica de que el manejo dietético es uno de los elementos claves en el tratamiento y prevención de la enfermedad cardiovascular.^{1,2,3} Dentro de los aspectos estudiados se encuentran algunos que tienen efecto protector, mientras que otros actúan incrementando el riesgo de ECV; son de especial interés:

- El sobrepeso y la obesidad
- Ácidos grasos saturados
- Ácidos grasos trans
- Ácidos grasos poliinsaturados
- Ácidos grasos monoinsaturados
- El consumo de fibra
- El ácido fólico y las vitaminas B6 y B12
- Los antioxidantes

- La proteína de la soya
- Los fitoestrógenos
- Ésteres de plant stanol / sterols
- Flavonoides del vino tinto

EL SOBREPESO Y LA OBESIDAD

El exceso en el consumo de calorías trae como consecuencia una ganancia sostenida de peso graso, la cual puede traducirse en sobrepeso y progresar a obesidad.

La definición práctica de la obesidad se basa en el índice de masa corporal (IMC), también llamado índice de Quetelet, que relaciona el peso con la estatura (peso en Kg/estatura en metros al cuadrado). Se recomienda relacionar esta clasificación con la razón abdomen/cadera, el consumo de tabaco, los hábitos alimentarios, la actividad física, la pre-

Nutricionista Dietista, Especialista en Servicios de Alimentación y Nutrición

sión arterial, los lípidos séricos, la glucosa y los antecedentes familiares de trastornos como cardiopatía prematura, diabetes e hipertensión. La clasificación propuesta por la OMS según el IMC⁴ es:

Valores normales IMC 18,50 – 24,99
 Sobre peso grado 1 IMC 25,00 - 29,99
 Sobre peso grado 2 IMC 30,00- 39,99
 Sobre peso grado 3 IMC mayor de 40,00

La determinación del perímetro de la cintura puede categorizar según sexo, el riesgo de complicaciones metabólicas asociadas con la obesidad así:⁵

Hombres	
94 cm aumentado	102 cm muy aumentado
Mujeres	
80 cm aumentado	88 cm muy aumentado

La American Heart Association (AHA), relaciona la obesidad con un mayor riesgo de ECV; este riesgo se acentúa cuando la grasa predomina en el área abdominal; los estudios han demostrado que la grasa depositada en el abdomen incrementa la presión sanguínea, los valores de colesterol total, disminuye el colesterol HDL y además predispone a la aparición de la diabetes.⁶

La obesidad incrementa el riesgo de cardiopatía coronaria. Los posibles mecanismos implicados se relacionan con intolerancia a la glucosa, diabetes, hipertensión y dislipidemia (triglicéridos, colesterol VLDL y LDL altos), que son fac-

tores característicos comúnmente encontrados en individuos obesos.

Alcanzar y mantener un peso dentro de los estándares saludables por medio de unos buenos hábitos alimentarios y la práctica regular de actividad física contribuye a disminuir el riesgo de enfermedad arterial coronaria. Evitar el exceso de grasa corporal, específicamente la tendencia a acumular grasa intraabdominal, es la mejor forma de prevenir el sobrepeso o la obesidad y sus efectos secundarios. Hay evidencia de que pérdidas de sólo 5 al 10% del peso corporal se traducen en sustanciales beneficios, ya que la grasa visceral es la que se moviliza preferentemente y esto lleva a reducción de comorbilidades.⁷

En un estudio realizado por el Dr Luigi Fontana⁸ (Istituto Superiore di Sanita, Roma, Italia), se muestran los efectos positivos de las dietas con restricción calórica y la reducción de los factores de riesgo de arterioesclerosis. En el estudio participaron 18 sujetos con dietas de reducción entre 1.112 a 1.958 calorías por día, grasas 28%, evitando los alimentos procesados con grasas trans; los carbohidratos 46% evitando los alimentos con alto índice glicémico, 26% de proteínas, y 18 controles de iguales características en edad, sexo y situación socioeconómica, quienes consumieron la típica dieta americana, la cual representa casi el doble de las calorías (1.976 a 3.537), proteínas 18%, carbohidratos 50%, grasas 32%. Se sometieron a la dieta de restricción entre tres y quince años. Se observó en los participantes

con dieta de restricción calórica un bajo IMC, baja grasa corporal total y del tronco, reducción del colesterol total, LDL, y triglicéridos; presión sanguínea, glicemia y niveles de insulina adecuados, HDL altos, evidenciando la alta efectividad de la dieta con restricción calórica y el bajo riesgo de desarrollar aterosclerosis estos sujetos, comparados con el grupo control.⁸

TERAPIA NUTRICIONAL

El Programa Nacional de Educación del Colesterol, Guías para el Tratamiento del Adulto Panel III (ATP III), NCEP' 2001, recomienda controlar el consumo de:

- 1) Grasas saturadas, menos del 7% del valor calórico total (VCT)
- 2) Colesterol, menos de 200 mg/día
- 3) Grasa polinsaturada mayor del 10% del VCT
- 4) Grasa monoinsaturada mayor del 20% del VCT
- 5) Grasa total entre 25% y 35% del VCT
- 6) Carbohidratos entre 50% y 60% del VCT
- 7) Fibra, 20 a 30 g/día
- 8) Proteínas, el 15% del VCT

Además, un adecuado balance de energía para prevenir la ganancia de peso.^{7,9}

Ácidos grasos saturados (AGS)

Están representados principalmente por los ácidos grasos palmítico (C:16), mirístico (C:14), láurico (C:12) y esteárico (C:18); son algunos de los constitu-

yentes dietarios que más contribuyen a incrementar los niveles de colesterol LDL y en consecuencia factores importantes en la aparición de la aterosclerosis. Los AGS producen incrementos moderados del colesterol HDL. El ácido graso saturado más aterogénico es el mirístico (C14:0), cuyas principales fuentes son la grasa láctea, el coco y el aceite de palma, seguido por el palmítico (C16:0), cuyas fuentes son aceite de palma, grasa láctea y grasa de las carnes rojas; el láurico (C12:0) es, de los tres, el menos aterogénico; se encuentra en el aceite de coco y de palma. En un gran número de investigaciones se ha demostrado que el ácido esteárico (C18:0) no afecta las lipoproteínas LDL y que ejerce un efecto neutral sobre el perfil lipídico; su principal fuente es la grasa del cacao. Los ácidos grasos saturados incrementan el riesgo de aterosclerosis al reducir la síntesis y la actividad de los receptores hepáticos para las lipoproteínas LDL. En general, las grasas saturadas no se oxidan y dan estabilidad a las membranas celulares.^{1,2}

Los alimentos con alto contenido de este tipo de grasas son el chorizo, el chicharrón, las cremas no lácteas, la piel de aves, los productos de panadería elaborados con mantequillas o margarinas, la tocineta, la grasa de la palma, la crema de leche, el coco, las carnes gordas o ricas en grasa y la leche entera; la recomendación práctica para estos dos últimos alimentos, fundamentales en nuestra alimentación, es el consumo de carnes magras y leches y quesos descremados o semidescremados.

El Diario Americano de Nutrición Clínica, de diciembre de 1999, en el comunicado "Grasas saturadas dietéticas y sus fuentes de alimentos en relación con el riesgo de enfermedades coronarias en mujeres", conocido como "el estudio de las enfermeras", concluye que el consumo de alimentos fuentes de ácidos grasos saturados (grasa de la leche y grasa de la carne), se asocia con el aumento en el riesgo de enfermedad coronaria (EC).¹⁰

Ácidos grasos trans (AGT)

Tienen relación directa con el riesgo de enfermedad arterial coronaria, debido a que no sólo aumentan las cifras de lipoproteínas LDL, sino que además reducen los valores de HDL.¹¹ Los AGT se sintetizan en el organismo a partir de la grasa de la carne y la grasa de la leche; se obtienen comercialmente por un proceso de hidrogenación (margarinas); son fuentes los productos de panadería elaborados con margarinas o grasas saturadas. El alto consumo de ácidos grasos trans se relaciona con el aumento de cardiopatía y cáncer; está demostrado que los ácidos grasos trans inhiben la elongación y desaturación de los ácidos linoleico y alfa linolénico¹ lo que disminuye la formación de ácidos grasos esenciales en el organismo con todos sus efectos para la salud.

Los resultados obtenidos por investigadores de la Escuela de Salud Pública de Harvard, en Boston (EEUU), y publicados en el New England Journal of Medicine (2000), coinciden con estudios anteriores al indicar que los áci-

dos grasos trans aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV). Los investigadores determinaron que una reducción del 2% en el valor calórico total, proveniente de ácidos grasos trans, podría conducir a una reducción hasta del 53% del riesgo de ECV, mientras que una reducción del 5%, a partir de ácidos grasos saturados podría reducir tal riesgo en un 45%.¹²

Ácidos grasos polinsaturados (AGPI)

El ácido graso más común en la alimentación es el ácido linoléico (C18:2); sus principales fuentes son aceite de maíz, girasol y soya; su efecto benéfico está demostrado porque contribuye a disminuir las cifras de lipoproteínas LDL y de las Apo B100; además incrementa la síntesis de lipoproteínas HDL.

Se recomienda no exceder su consumo porque puede incrementar la oxidación de las lipoproteínas de baja densidad (LDL), contribuyendo de este modo a la formación de la placa aterosclerótica. Existen dos familias de AGPI, los omega 3 y los omega 6, los cuales no son intercambiables y cumplen funciones bioquímicas muy diferentes. Los ácidos grasos esenciales, linoléico omega 6 y alfa linolénico omega 3, se consideran esenciales en la dieta, debido a que no pueden ser sintetizados por el organismo y dan origen a otros ácidos grasos biológicamente activos; así por ejemplo, el ácido linoléico, por acción de las enzimas desaturasas, puede convertirse en ácido gamma linoléico y en ácido araquidónico, los cuales son fundamentales en el desa-

rollo temprano del cerebro. El ácido graso omega 3 se convierte en ácido deico-sahexaenóico (DHA), de gran importancia en la función retiniana y la función cerebral; actualmente se cree que es esencial en los niños. El DHA, a su vez, es precursor de los eicosanoides, (prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos), compuestos semejantes a las hormonas que ayudan a la regulación de la presión sanguínea, la frecuencia cardíaca, la vasodilatación, la coagulación, la lipólisis y la respuesta inmune.

El ácido graso omega 6 es el precursor del ácido araquidónico, y a partir de éste se producen la prostaglandina tromboxano A₂ (TXA₂), que causa agregación plaquetaria, formación de coágulos y vasoconstricción; en contraste, los ácidos grasos omega 3 favorecen la formación de prostaglandina TXA₃, que es más débil que el TXA₂, menos antiagregante, por lo cual disminuye la formación de trombos; adicionalmente, los ácidos grasos omega 3 favorecen la producción de prostaciclina (PGI₃), las cuales aumentan la producción del factor de relajación derivado del endotelio contribuyendo a disminuir la vasoconstricción y los procesos de coagulación.^{1, 2, 13}

Se reconocen como fuentes de los ácidos grasos omega 6 los aceites vegetales de maíz, girasol, algodón, canola, soya; y de los ácidos grasos omega 3 los pescados como el salmón chinook y el salmón sockeye, el atún, el bonito, el jurel, la sierra, la macarela, el arenque, la trucha, la merluza, además del can-

grejo, el camarón y el bacalao. Se recomienda el consumo de pescado con una frecuencia de 1 a 2 veces por semana. A estos alimentos se les atribuyen efectos antitrombóticos, antiinflamatorios, antiagregarios y antiplaquetarios. No se aconseja exagerar el consumo de los ácidos grasos poliinsaturados por ser altamente oxidables. Se recomienda una relación de omega 6: omega 3 de 5:1, con el fin de disminuir el riesgo de aterosclerosis y de procesos inflamatorios y de este modo contribuir a la reducción del riesgo de la ECV.^{1, 2} El exceso de omega 3 puede aumentar el tiempo de sangrado.

Suplemento de ácidos grasos omega 3: Un gran número de investigaciones han reportado los efectos benéficos de incrementar, en los pacientes con enfermedad arterio-coronaria, el consumo de ácidos grasos omega 3. Muchos de estos estudios usaron suplementos que contenían una larga cadena de ácidos grasos omega 3 (EPA, DHA o aceite de pescado), en dosis que variaban de 850 mg a 2,9 g/día. Otros estudios han mostrado que dosis altas (de 3 a 4 g/día), brindaron suplementos que pueden reducir las cifras de triglicéridos en el plasma, en los pacientes con hipertrigliceridemia. El alto consumo de pescado (1 porción por día), puede aportar un valor de 900 mg/día de EPA o DHA. Se requieren más estudios para establecer dosis óptimas de ácidos grasos omega 3 (incluyendo EPA, DHA y ácido linoléico), para la prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria, además del tratamiento de la hipertrigliceridemia.¹¹

Ácidos grasos monoinsaturados

Contienen sólo un doble enlace; el más común es el ácido oléico (C18:1). Las principales fuentes son los aceites de oliva, canola y cacahuate, las aceitunas, el maní, la nuez, las almendras y el aguacate. En el organismo se forman a partir del ácido esteárico por la acción de la delta 9 desaturasa. Se les reconoce el poder de aumentar las HDL y disminuir los triglicéridos y las LDL, al aumentar los receptores hepáticos para LDL y por lo tanto favorecer la aclaración plasmática.^{1,2} Por ende, evitan la formación de la placa ateromatosa, contribuyendo de esta forma a disminuir el riesgo de ECV.

Estudios recientes reportan los beneficios de la utilización de las nueces (por ser fuente de grasas monoinsaturadas y enriquecer la dieta mediterránea), en mejorar el endotelio y la vasodilatación en individuos con hipercolesterolemia. Es importante resaltar que las nueces son ricas en antioxidantes, fibra y L-arginina, ácido linolénico y ácidos grasos omega 3, que parecen tener favorables efectos sobre la aterosclerosis.¹³

El consumo de fibra

Se recomienda el consumo de 20 a 30 g/día de fibra soluble e insoluble; son fuentes las frutas, las verduras, las leguminosas, los cereales integrales y el plátano.

- **Fibra soluble:** se ha demostrado que puede ayudar a mantener los valores adecuados de colesterol en sangre cuando hace parte de una dieta baja

en grasa y colesterol, contribuyendo a prevenir problemas cardiovasculares. Actúa como secuestrador de ácidos biliares en la luz intestinal y disminuye la absorción de la grasa. La fibra soluble está compuesta por peptinas, gomas, mucílagos y alguna hemicelulosa. Los alimentos que la contienen en mayor proporción son la guayaba, la pera, la manzana, las fresas, la zanahoria, la habichuela, la vitoria, la avena en hojuela, el salvado de avena (*oat bran*), las leguminosas y la espinaca.

- **Fibra insoluble:** está compuesta por celulosa, lignina y algunas hemicelulosas; se encuentra en las frutas, los cereales integrales, el salvado de trigo y las verduras.

A la fibra se le reconoce el efecto de disminuir la síntesis de colesterol por la acción que ejercen las bacterias al fermentarla produciendo propionato, butirato y acetato; estos alcoholes, a su vez, inhiben la síntesis de colesterol.^{2,11}

Dentro de las posibilidades actuales para adicionar fibra soluble a la dieta se encuentran algunos productos con un alto contenido de fibra soluble; ellos son, Psyllium, Herat Plan, Fiber Hit, Mucofalk, la Ispaghula o plátano ovata.

Ácido fólico, vitaminas B6 y B12

El metabolismo normal de la homocisteína requiere un consumo adecuado de folato, vitamina B6, vitamina B12 y riboflavina. Los niveles de estas vitaminas se correlacionan inversamente con la homocisteína circulante. Las concentraciones

bajas de folato han sido asociadas con un riesgo incremento de la enfermedad coronaria. Existe una significativa asociación entre niveles muy bajos de folato y mayor riesgo de enfermedad arterioesclerótica coronaria. Niveles muy bajos de vitamina B6 también confieren un incremento al riesgo de la enfermedad vascular aterosclerótica, según los estudios.

El riesgo de aterosclerosis asociado con bajos niveles de vitamina B6 es independiente de las altas concentraciones de homocisteína. Por el contrario, la vitamina B12 no está asociada con la enfermedad cardiovascular.^{11,14}

Son fuentes de folatos los vegetales de hojas verdes, las leguminosas, los pescados y las aves.

Muchos estudios han evaluado los efectos de la suplementación con folato; los máximos efectos se obtuvieron después de 4 a 6 semanas de terapia, aunque la forma de suplementación no ha sido todavía determinada. Ubbink y colaboradores confirman que con 1mg de folato, 10 mg de B6 y 0,4 mg de B12, podrían normalizarse los valores elevados de homocisteína.^{14,15}

Antioxidantes

Hay un gran número de evidencias de que las frutas y los vegetales, por su alto contenido de antioxidantes, están asociados a la disminución de enfermedades producidas por estrés oxidativo, como el Alzheimer, el Parkinson, la artritis, algunos tipos de cáncer y la aterosclerosis.

Existe la tendencia a creer que los efectos de las frutas y vegetales en la salud se deben sólo a su contenido de antioxidantes; sin embargo, existen otros elementos en estos alimentos, como son la fibra, el potasio y los fitoquímicos, que actúan sinérgicamente.^{14, 15}

El ascorbato también tiene numerosas propiedades antioxidantes; es capaz de barrer varios radicales libres, rompe la cadena de peroxidación lipídica, regenera la vitamina E cuando se encuentra como radical tocoferoxil, e inhibe la nitrosamina que es un potente estimulador de cáncer gástrico. La vitamina E es un grupo de compuestos relacionados que exhiben propiedades antioxidantes; las principales fuentes dietarias son los aceites de semillas. Es altamente eficiente en proteger de los procesos de peroxidación, las grasas poliinsaturadas y los componentes lipídicos de la membrana a través de la ruptura de las reacciones en cadena y barriendo las especies reactivas de oxígeno (ROS). La vitamina E es un nutriente antioxidante y se le reconoce que reduce el riesgo de la enfermedad cardiovascular al evitar la oxidación de las LDL.

Se estima que el ácido úrico y la albúmina son los dos mayores antioxidantes del plasma humano; contribuyen con 24 y 33% respectivamente, del total de la actividad antioxidante.

Se ha encontrado que muchos compuestos fenólicos de vegetales y frutas actúan como antioxidantes; un importante grupo de éstos son los flavonoides,

cuya acción es prevenir la peroxidación lipídica; se encuentran principalmente en el vino tinto, la manzana, las fresas, las cerezas, el té verde y el chocolate.

Se ha demostrado que el incremento en el consumo de frutas y vegetales puede reducir las cifras de enfermedad coronaria en un 15% por la cantidad de antioxidantes que tienen estos alimentos, y que aumentan la resistencia de las LDL a los cambios oxidativos.

Sin embargo, se debe tener precaución debido a que existen en estos alimentos otras sustancias que contribuyen con estos efectos. Se ha reportado una asociación negativa entre el consumo de vitamina C y carotenoides con la enfermedad cardiovascular; igual sucede con el consumo de carotenoides y la formación de la placa arterial. Pero, al igual que el cáncer, esta asociación puede atribuirse no sólo a los antioxidantes, sino a otros nutrientes presentes en estos alimentos. Ejemplo de esto son los estudios descritos de suplementación con beta carotenos, que no han mostrado efectos benéficos con respecto a la enfermedad cardiovascular.¹⁶

Otros nutrientes de las frutas y vegetales pueden jugar un papel más importante para explicar por qué estos ayudan a prevenir la enfermedad cardiovascular; Woodside y Young sugirieron que el folato puede proteger contra la enfermedad cardiovascular por disminuir los valores en sangre de homocisteína; igualmente, otros autores demostraron que el potasio contenido en frutas y vegetales

produce una disminución de la presión sanguínea y disminuyen por tanto el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Los resultados de varias investigaciones epidemiológicas sugieren que la vitamina E puede ser protectora de la enfermedad cardiovascular. En particular en dos estudios prospectivos, el consumo total de vitamina E (dieta más suplementos), se asoció inversamente con enfermedad cardiovascular.

En estudios con animales se demostró además que la vitamina E protege de la arteriosclerosis; por el contrario, estudios de intervención que han usado suplementos de vitamina E han fallado en encontrar una clara evidencia de esta protección.^{14, 15}

Varios estudios clínicos demostraron que la suplementación con antioxidantes reduce la oxidación de las LDL, lo que ha sido comprobado para el alfa tocoferol pero no para los beta carotenos. La vitamina C, a pesar de no incorporarse a la LDL, sí la protege contra la oxidación. La disminución de la oxidación de las LDL reduce la formación de células espumosas y de la placa aterosclerótica. Se ha demostrado que los antioxidantes pueden limitar la progresión de la lesión aterosclerótica. En el Cholesterol Lowering Atherosclerosis Study, se demostró que la suplementación con 100 UI/día de vitamina E redujo la progresión de la enfermedad aterosclerótica durante un período de dos años.³

Los estudios epidemiológicos sugieren una correlación inversa entre la ECV y

la ingesta de vitaminas antioxidantes, especialmente la vitamina E. Se necesita un mayor número de estudios controlados, al azar y de larga duración, para averiguar definitivamente los beneficios de los suplementos de vitaminas antioxidantes; de esta manera, no se recomiendan los suplementos de vitaminas como protectoras de la ECV; la mejor recomendación es consumir más vegetales frescos, frutas, cereales y aceite de oliva.

El mecanismo más importante atribuido a los antioxidantes es su capacidad para evitar la oxidación de las LDL y proteger el endotelio, disminuyendo su disfunción al preservar la producción y la actividad del óxido nítrico.^{3, 14, 15}

Proteína de soya

La proteína de la soya muestra efectos hipocolesterolémicos, particularmente en sujetos con hipercolesterolemia; un estudio experimental, aleatorizado, en dos partes, crossover, mostró una concentración plasmática significativamente mas baja de LDL-C y la razón LDL-C/HDL-C, tanto en hombres normo como hipercolesterolémicos cuando ellos consumieron la dieta con proteína de soya, que cuando consumieron la dieta con proteína animal.¹⁷

La soya es una leguminosa que ha sido rotulada por la Food and Drug Administration (FDA) como producto bajo en grasas y que reduce el riesgo de enfermedad cardíaca entre 18% y 28% porque disminuye las cifras plasmáticas de colesterol total, colesterol LDL y los triglicé-

ridos, mejora la flexibilidad de las arterias, contiene fitoestrógenos, reduce la agregación plaquetaria, previene la oxidación de las LDL;¹⁸ contiene además, proteínas, grasas poliinsaturadas, carbohidratos, y otros compuestos no nutritivos (fitoestrógenos, stanols, isoflavones)

Ésteres de plant stanols/stenol

A los alimentos que los contienen se les atribuye el efecto de disminuir las cifras de colesterol sanguíneo; contienen fitoesteroles y se encuentran en la dieta normal, pero especialmente en los granos de soya; son compuestos químicamente parecidos al colesterol, que cuando se hidrogenan forman fitoesteroles saturados (campestanol y sitostanol), los cuales compiten con el colesterol para su absorción intestinal. Se ha demostrado que la ingesta de 2 a 3 g/día de fitoesteroles disminuye las cifras de colesterol total y LDL entre 9% y 20 %; los efectos son pequeños sobre los triglicéridos y las HDL.¹¹

Fitoestrógenos

Son compuestos no nutrientes que se encuentran en las plantas y afectan los procesos hormonales y enzimáticos: los isoflavones (fitoquímicos de la soya (geisteína, daidzeína y gliceteína), son fitoestrógenos que tienen actividad estrogénica y previenen la enfermedad coronaria. Sin embargo, algunos alimentos comerciales de soya (p. ej. ciertos concentrados de proteína de soya), son preparados por medio de un baño de etanol, el cual remueve la mayoría de los isoflavones y otros componentes de la soya potencialmente activos.^{1, 11}

Los estudios presentados por la American Heart Association, en noviembre de 1999, sugieren que un incremento en el consumo de fitoestrógenos beneficia las cifras de colesterol y mejora la función arterial en la mujer. Resultados de cuatro años de estudios demuestran una significativa relación entre los productos de la planta y la disminución de colesterol total, LDL, HDL, y triglicéridos (estudios dirigidos por el investigador Noel Bairey Merz).¹⁹

Un metaanálisis en 1995, de 38 ensayos clínicos, con el uso de la proteína de soya, demostró claramente los beneficios de la soya en la prevención de la enfermedad cardíaca; en los estudios usaron de 17 a 124 gramos de proteína por día, con un promedio de ingesta de 47 gramos. Los sujetos usaron proteína de soya en reemplazo de la proteína animal o simplemente agregando productos de soya a sus dietas. La investigación demostró una disminución del 9,3 % en el colesterol total, del 12,9% en las LDL y del 10,5% en los triglicéridos.^{11, 19}

En octubre de 1999 la FDA aprobó una solicitud en salud, según la cual los alimentos que contengan 6,25 gramos o más de proteína de soya por porción, reducen el riesgo de enfermedad cardíaca; se recomienda el consumo de 4 porciones, o el consumo de 25 gramos de proteína de soya al día.¹¹

Flavonoides del vino tinto

El efecto beneficioso que resulta del vino tinto en la prevención de la ar-

terioesclerosis es atribuido a la actividad antioxidante de sus polifenoles, derivados de la piel de la uva. El vino tinto contiene los flavonoides quercetina y miricetina (10–20 mg/L), catequina y epicatequina (hasta 270 mg/L), ácido gálico (95 mg/L), taninos condensados, así como polímeros de antocianidinas. Estos polifenoles son agentes reductores que funcionan como antioxidantes en virtud de su propiedad de donar hidrógeno a través de sus grupos hidroxifenólicos, así como sus propiedades quelantes sobre los metales de transición. El vino tinto posee una concentración de polifenoles muy superior a la del vino blanco por el prolongado contacto del jugo con la piel de la uva y las semillas durante el período de fermentación. Se recomienda un consumo moderado bajo un adecuado control dietético; el vino tinto podría ser incluido en las comidas, enfatizando en los riesgos del exceso del alcohol.²⁰ La recomendación para quien lo consume es limitarlo a no más de 20–30 g etanol/día en hombres y no más de 10–20 g etanol/día en mujeres.²¹ La OMS advierte que esta práctica no sea una política de salud.

CONCLUSIONES

- La AHA recomienda el consumo de una dieta que contenga variedad de alimentos enfatizando en frutas, vegetales, lácteos bajos en grasa, cereales, granos, semillas, leguminosas, pescados, pollo y carnes magras.

- Los mayores beneficios de los antioxidantes se han logrado con dietas enriquecidas con frutas, vegetales y granos.
- Se recomienda la adición de la proteína de soya en la dieta, con lo cual se logra un mayor impacto en el perfil lipídico en personas con hipercolesterolemia. Consumir proteína de soya que contenga isoflavones, acompañado de otras modificaciones dietarias de corazón saludable, es particularmente recomendado para aquellas personas con alto riesgo de niveles elevados de colesterol total y LDL. Dentro de los alimentos disponibles en el medio se encuentran leche de soya, harina de soya, tofú, jamón de soya y proteína texturizada de soya (carve).
- El consumo de pescado (1 porción por día), puede dar como resultado consumos de EPA o DHA de 900 mg/día, en prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria, además del tratamiento de la hipertrigliceridemia.

PROPUESTA DE PIRÁMIDE DE LA ALIMENTACIÓN

La siguiente pirámide resume recomendaciones nutricionales y se constituye en una herramienta útil en los programas de promoción y prevención; su finalidad es impactar la incidencia de enfermedades crónicas y muy especialmente la enfermedad cardiovascular en Colombia. Fue adaptada y basada en la disponibilidad de alimentos en nuestro país y ajustada a la cultura alimentaria

nacional sin dejar de aconsejar la inclusión de alimentos que no son utilizados rutinariamente figura 1.

Debe tenerse en cuenta que un plan de alimentación necesariamente debe ser adaptado a las condiciones particulares del individuo (edad, sexo, estado metabólico, actividad física, hábitos socioculturales, situación económica, entre otros). Es por ello que no se recomienda ni se generaliza un número de porciones, las instrucciones dietéticas se entregan en la consulta nutricional donde se especifican cantidades.

Guía diaria de alimentación

Debe ser entendida como una alimentación sana y de consumo diario, así como la adecuada selección y variedad de alimentos. Se debe procurar incluir todos los grupos de alimentos sin excederse en ninguno en particular, mantener un balance de energía y un peso saludables, y garantizar la práctica de actividad física de 3 a 5 veces por semana por un tiempo no menor de 30 a 45 minutos figura 2.

Carbohidratos

Con este grupo de alimentos se mantiene un aporte calórico de 50–60% del VCT; preferir el consumo de productos integrales, plátanos y tubérculos; disminuir la ingesta de alimentos refinados o de alto índice glicémico. Se recomienda incluir diariamente las leguminosas o granos y semillas, sin olvidar la soya. Se sugiere no menos de 5 porciones diarias de frutas y verduras consumiendo toda la fibra disponible en ellas.

ALIMENTACIÓN SANA

Cuida tu salud diariamente

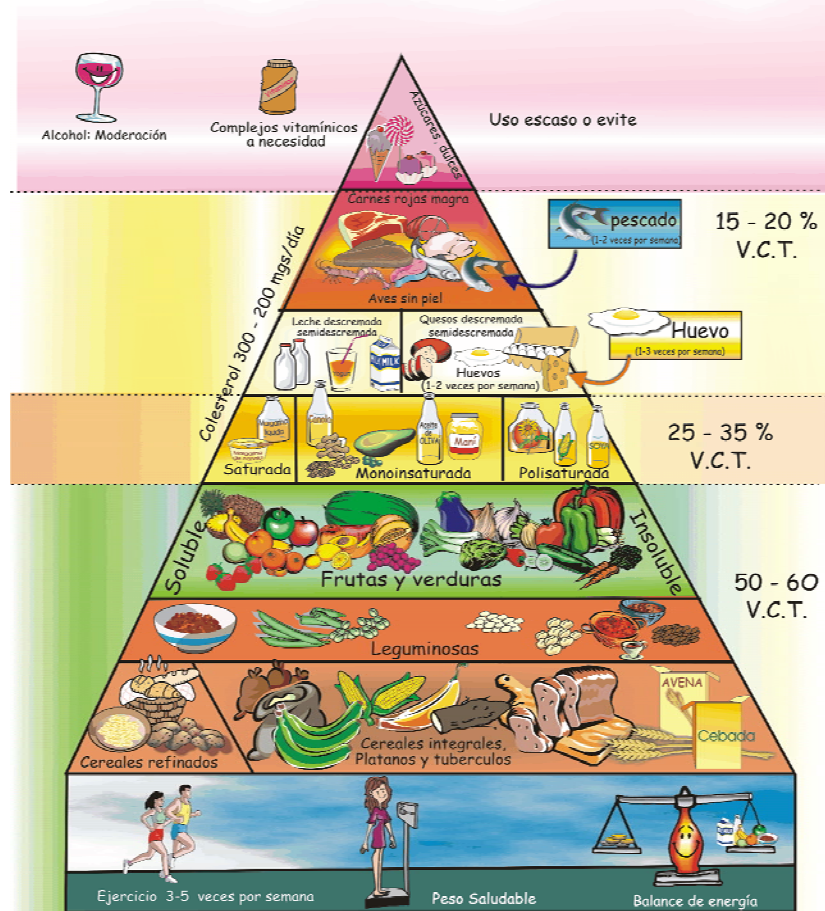


Figura 1

Grasas

Aportan entre 25 y 35% del VCT. Se sugiere excluir o reducir las grasas saturadas y las trans (mantequillas, margarinas hidrogenadas, snacks y productos elaborados con ellas); en

caso de usarlas preferir las *NO hidrogenadas o líquidas*. El mayor consumo de grasa debe corresponder a las aportadas por las monoinsaturadas (aceite de canola, oliva, aceitunas, aguacate y semillas), combinadas con aceites polinsaturados.

Proteínas

Debe garantizarse un aporte entre 15 y 20% del VCT. Elegir las leches y los quesos descremados o semidescremados, las carnes magras o pulpas, las aves sin piel, los pescados entre una y dos veces por semana; preferir los de origen marino o aguas frías; es importante variar entre las denominadas carnes blancas y rojas y no excluir ninguna; los huevos pueden ser consumidos de una a tres veces por semana, recordar que es la proteína de mas alto valor biológico.

Dulces o azúcares

Se sugiere su uso escaso. Pueden ser excluidos de la alimentación sin com-

prometer el estado nutricional del individuo a ninguna edad.

Debe contemplarse la necesidad de complejos vitamínicos después de una evaluación cuidadosa de ingesta de alimentos, valorando el déficit o restricción calórica.

Puede aceptarse el consumo moderado de alcohol cuando no esté contraindicado por salud o medicación específica. No está indicado en alcohólicos, hipertrigliceridemia y mujeres embarazadas.

Para brindar educación y mejor comprensión se aconseja utilizar el tren de la alimentación sana en cuyos vagones se encuentran los grupos de alimentos.



Figura. 2

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Mahan LK, Escott-Stump S. Nutrición y dietoterapia de Krause, 10ª ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2001; 52-58, 608-648.
2. Shill ME, Olson JA, Shike M, Ross AC. Modern nutrition in health and disease, 9ª ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1999.
3. Lopez JP. Bioquímica del endotelio vascular: Implicaciones fisiológicas y clínicas, 5ª ed. Bogotá: Horizonte Impresores Ltda., 2001; 215- 219.
4. OMS. El estado físico: Uso e interpretaciones de la antropometría. Serie de informes técnicos No. 854: 1995; p. 367- 387.
5. Asociación Colombiana de Obesidad y Metabolismo. Diagnóstico y métodos de evaluación. *Adiposito* 1999; 4(2): 8-9.
6. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: A statement of healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100(13):1481.
7. Aronne LJ. Manejo médico moderno de la obesidad. Simposio Satélite; 1999 Nov. Atlanta, Estados Unidos.
8. Fontana L, Meyer TE, Klein S, Holloszy JO. Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 101(17): 6659-63.
9. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults. *JAMA* 2001; 285(19): 2487-2496.
10. Hu FB, de Meir J, Manson JE, et al. Grasas saturadas dietéticas y sus fuentes de alimentos en relación con el riesgo de enfermedad coronaria en mujeres. *The American Journal of Clinical Nutrition* 1999; 70(6):1001-1008.
11. Krause RM, Eckel RH, Howard B, et al. AHA dietary guidelines. Revision 2000: Assessment for health care professionals from the nutrition committee of the American Heart Association. *Circulation* 2000; 102:2284-2294.
12. Cenipalma Corporación. Centro de Investigación en Palma de Aceite. Boletín No. 9. Santafé de Bogotá, agosto de 2000.
13. Ros E, Núñez I, Pérez-Heras A, Serra M, Gilbert R, et al. Walnut diet improves endothelial function in hypercholesterolemia. *Circulation* 2004; 109: 1609-1614.
14. Woodside JV, Young IS. Homocysteine, diet, and cardiovascular disease. En: Wilson T, Temple NJ. Nutritional health strategies for disease prevention. Totowa, NJ: Humana Press, 2001: 151- 161.
15. Wilson T, Temple NJ. Nutritional health strategies for disease prevention. Totowa, NJ: Humana Press, 2001: 157.
16. Heart Protection Study, collaborative group. MRC/BFH heart protection study of cholesterol lowering with simvastatin in 20,536 high risk individuals: a randomized placebo controlled trial. *Lancet* 2002; 360: 7-22.
17. Wong WW, Smith EO, Stuff JE, Hachey DL, Herid WC, Pownell HJ. Cholesterol-lowering effect of soy protein in normocholesterolemic and hypercholesterolemic men. *Am J Clin Nutr* 1998; (6 Suppl): 1385S-9S.
18. Anderson JW. Soy protein and risk for coronary heart disease. American Dietetic Association, 80th annual meeting and exhibition, 1997 octubre 27-30, 1997 Boston, Massachusetts, Estados Unidos.
19. Anderson JW, Johnstone BM, Cook - Newell ME. Meta- analysis of the effects of soy protein intake on serum lipids. *New Engl J Med* 1995; 333(5).
20. Ferreira R. Importancia del vino como antioxidante en la prevención de daño oxidativo. *Antioxidantes y Calidad de Vida* 2002; 3(11):14-20.
21. European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. Guidelines Committee. *Journal of Hypertension* 2003; 21: 1011- 1053.

12

Homocisteína como factor de riesgo cardiovascular emergente

Nicolás I. Jaramillo Gómez

INTRODUCCIÓN

La homocisteína como factor de riesgo cardiovascular independiente y modificable, fue planteada desde 1969 por el Dr. Kilmer McCully, de la Universidad de Harvard, cuando propuso su relación con la enfermedad coronaria arterial.¹

A estos trabajos no se les dió importancia hasta hace poco, cuando una gran cantidad de investigaciones han demostrado la asociación entre los niveles de homocisteína plasmática y riesgo cardiovascular y su papel como fuerte predictor de mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria.² Algunos estudios han demostrado cómo la hiperhomocisteinemia actúa como un factor de riesgo importante para la generación de la enfermedad coronaria, in-

clusive aún más que la misma hipercolesterolemia o el cigarrillo, o la asociación de cigarrillo e hipertensión, los cuales potencian en forma severa el riesgo de enfermedad coronaria.³

El hecho de que la enfermedad aterosclerótica se desarrolle en personas sin colesterol sérico elevado, diabetes o hipertensión, es la razón de que en el momento se mantenga una investigación muy activa en la búsqueda de nuevos marcadores de riesgo cardiovascular.⁴ Solamente dos terceras partes de los eventos cardiovasculares están relacionados con un factor de riesgo ambiental y genético. La hiperhomocisteinemia es un factor de riesgo fuerte e independiente para la enfermedad cardiovascular en grupos que en general son de alto riesgo.⁵

Médico internista cardiólogo, especialista en métodos no invasivos y hemodinamia

Por lo tanto, las determinaciones de homocisteína en suero o en plasma pueden ser un marcador seguro de riesgo cardiovascular, en especial en el grupo de personas que se encuentran en alto riesgo de sufrir eventos coronarios.⁶

A pesar de estos hallazgos, en ciertas investigaciones se ha planteado que la hiperhomocisteína no se debería considerar como factor de riesgo aislado en relación con la enfermedad coronaria, porque se asocia a cambios en otros aminothioles que pueden modular o incluso mediar la aterogénesis y la trombogénesis.^{7,8} Aquí radica la importancia del trabajo presentado por Lina El-Khairi y colaboradores, donde mostraron una curva de relación significativa entre cisteína total y enfermedad cardiovascular, después de realizarle ajustes a la homocisteína total, la creatinina y otros factores de riesgo cardiovasculares.⁹ Todos estos presupuestos científicos han llevado a una revisión de los aspectos más relevantes de la homocisteína y a tratar de responder la pregunta: *¿es la homocisteína un factor de riesgo cardíaco nuevo?*

METABOLISMO DE LA HOMOCISTEÍNA

La homocisteína es un aminoácido con grupo sulfidrido intermediario producido por la demetilación de la metionina, la cual es así mismo un aminoácido esencial, derivado de las proteínas de la dieta, como también de la metabolización de las proteínas endógenas. Es de interés el hecho de que las proteínas de

origen animal tienen un alto contenido de este compuesto, mayor que las proteínas provenientes de las plantas. La homocisteína es metabolizada por una de dos vías: por la transulfuración para eventualmente ser excretada como un sulfato en la orina, o puede entrar a una remetilación, lo que se lleva a cabo cuando hay una deficiencia relativa de metionina. La habilidad de remetilación de la homocisteína asegura una adecuada entrega de metionina para la síntesis de proteína. Bajo condiciones normales, cerca del 50% de la homocisteína, irreversiblemente, entra en la vía de la transulfuración.¹⁰

La concentración de homocisteína en la sangre refleja el estado del metabolismo intracelular de la metionina. La metionina es convertida a S-adenosilmetionina, un donador de grupos metilo, para reacciones generales intracelulares. Luego de la transferencia de un grupo metilo, se transforma en S-adenosilhomocisteína, el inmediato precursor de homocisteína.

La homocisteína, por sí sola, se retransforma a metionina o se degrada a cisteína. La resíntesis de metionina requiere una reacción de metilación catalizada por metionina sintetasa, la cual requiere vitamina B₁₂ como cofactor y 5-metil tetrahidrofolato como donador de grupos metilo. El 5-metiltetrahidrofolato es sintetizado por una enzima vitamínica B₂-dependiente llamada 5, 10-metilenetetrahidrofolato reductasa. La homocisteína puede incluso ser transformada a metionina por una enzima hepática, betaine-homocisteína metil-

transferasa, la cual usa betaína como donador de grupos metilo. Figura 1.

La degradación de homocisteína a cisteína ocurre por la vía de dos enzimas vitamínicas B₆ dependientes: cistationina β sintetasa y cistationina α-liasa. El papel principal de las vitaminas B₁₂ como cofactores y sustratos en el metabolismo de la homocisteína, explica la relación inversa entre los niveles de plasma de homocisteína y los de ácido fólico, vitamina B₆, y B₁₂.¹¹

La dieta de proteínas totales y metionina no se correlaciona de manera adecuada con las concentraciones de homocisteína¹² sanguínea, ya que una simple dosis de metionina vía oral (100 mg/kg de peso corporal) lleva a un considerable incremento de sus niveles.

Estado natural de la homocisteína

El 1% de la homocisteína circula como fracción libre en la sangre, entre 70 y 80% se encuentra unida a proteínas plasmáticas, en particular a la albúmina, y el resto, 20 a 30%, en compuestos intermedios de su metabolismo, combinándose con la cisteína para formar el disulfuro mixto cisteína-homocisteína, o con ella misma produciendo homocisteína.⁷

La medición actual en las pruebas de laboratorio cuantifica la suma de estos componentes.¹⁴ La ingesta de alimentos desencadena cambios en los niveles de homocisteína; por tal razón las medidas deben realizarse en estado de ayuno.¹⁵

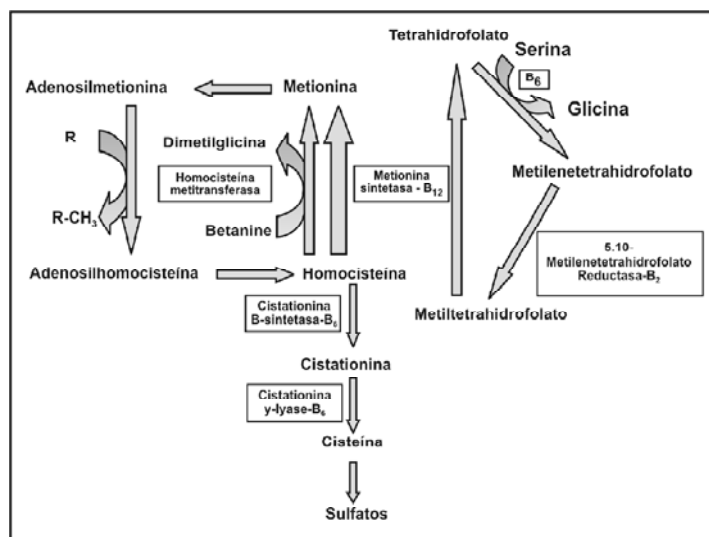


Figura 1. Pasos del metabolismo de la homocisteína¹³

VALORES EN SANGRE

La clasificación actual es arbitraria y se determina, de acuerdo a los niveles sanguíneos, en cuatro grupos:

Normal: valores entre 5 y 15 $\mu\text{mol/L}$

Moderadamente elevada: valores entre 16 y 30 $\mu\text{mol/L}$

Elevación intermedia: entre 31 y 100 $\mu\text{mol/L}$

Elevación severa: más de 100 $\mu\text{mol/L}$ ¹²

En estudios realizados en los últimos años se ha demostrado cómo los niveles en sangre de homocisteína, con valores que oscilan entre 9,0 y 10,3 $\mu\text{mol/L}$ pro-

ducen un mal funcionamiento del endotelio¹⁶. Por lo tanto, se propone como valor de riesgo y predictor de enfermedad cardiovascular toda determinación en sangre por encima de 10 $\mu\text{mol/L}$,¹⁷ nivel por el cual se encuentra una relación > 1 , que indica un aumento del riesgo. Es así como se establece una relación cercana lineal desde valores en sangre de $< 5 \mu\text{mol/L}$ a $> 20 \mu\text{mol/L}$ ¹⁸ con presencia de morbilidad cardiovascular. Los niveles altos de homocisteína pueden ser responsables hasta de un 10% de los eventos coronarios;¹⁹ así mismo se asocia a hipercoagulabilidad y al incremento de la agregación plaquetaria, favoreciendo la presentación de eventos coronarios de fase aguda.²⁰ Figura 2.

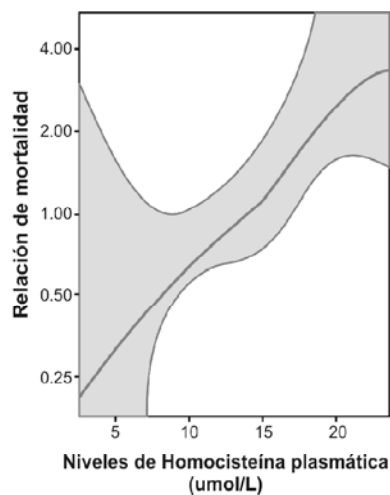


Figura 2. Relación entre niveles de homocisteína plasmática y mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria. La línea negra indica el estimado de la curva dosis-respuesta, y el área sombreada, el intervalo de confianza del 95%. Una relación de mortalidad > 1 indica un incremento en riesgo. La relación es cercana lineal desde niveles de homocisteína $< 5 \mu\text{mol/L}$ a $> 20 \mu\text{mol/L}$. Estos valores han sido ajustados por edad, sexo, fracción de eyección, niveles de creatinina y colesterol total, como también severidad de la enfermedad coronaria.

Fuente: Nygard O et al. *N Engl J Med* 1997¹⁸

La prevalencia de los valores altos de homocisteína en la población general está entre 5 y 10%, pero puede ascender a 30-40% en la población de adultos mayores.

Causa de niveles elevados en plasma

Los niveles de homocisteína se aumentan con la edad; el mecanismo fisiológico es poco claro, posiblemente se deba a la baja ingesta de alimentos con contenido de vitamina B, al deterioro de la función renal o al decrecimiento en la actividad de las enzimas que se encuentran comprometidas en el metabolismo de la homocisteína.²¹ Por otro lado, podemos agrupar en diversas categorías los diferentes factores que influyen los valores de metionina en el nivel sanguíneo para cada individuo, como se observa en la tabla 1.

Factores genéticos: Los defectos genéticos del metabolismo de la homocisteína dan como resultado un elevado nivel plasmático de homocisteína y homocistinuria; este defecto genético es relativamente raro. Otras anomalías genéticas que dan como resultado la producción de una variante termolábil del 5 metiltetrahidrofolato reductasa (MTHFR) son un poco más comunes y tienen como resultado una más modesta elevación de homocisteína. La condición homocigoto para el C677T, la transición en el gen MTHFR (genotipo TT), causa la termolabilidad de la enzima, entonces reduce la actividad de la enzima, inhibiéndose así la formación de 5 metiltetrahidrofolato, el cual sirve como

un grupo metilo donador durante la remetilación de homocisteína a metionina; ésta es la razón por la cual los individuos TT presentan incremento en los niveles de homocisteína influenciados por la deficiencia de folatos.¹¹

Factores nutricionales: Basándose en investigaciones sólidas se aprecia cómo deficiencias en folatos, vitamina B₁₂ o B₆ están asociadas con valores plasmáticos elevados de homocisteína, ya que estas vitaminas son esenciales para el metabolismo de la misma.^{22, 23}

Los altos consumos en carnes rojas predisponen a la aparición de aterosclerosis y esto parece deberse al alto contenido de metionina que presentan las proteínas animales con respecto a las vegetales¹⁰. El incremento en la ingesta de café, tanto descafeinado como regular y especialmente el no filtrado, alteran los niveles de homocisteína.^{24, 25} De igual manera, algunos factores de riesgo tradicionales como la hipertensión y el tabaquismo,^{34, 26} además de toxinas en el ambiente, como el humo del cigarrillo en los fumadores pasivos en quienes se pudo comprobar que los efectos sobre los marcadores inflamatorios son idénticos que en los fumadores corrientes,²⁷ y el disulfido de carbón, aumentan los niveles de homocisteína.²

Género: El género marca diferencia en los niveles de homocisteína, ya que hay mayores niveles de ésta en el hombre,³⁷ diferencias que se acortan casi totalmente alrededor de la meno-

Enfermedades sistémicas
- Fase aguda de respuesta a enfermedad sistémica
- Falla renal crónica ^{43, 44}
- Neoplasia maligna ⁴⁵ y cáncer inducido por hormona estrogénica ⁴²
- Lupus eritematoso sistémico ⁴⁶
- Psoriasis ⁴⁷
- Diabetes mellitus tipos 1 y tipo 2 ^{33, 34}
- Hipotiroidismo ⁴⁸
- Artritis reumatoidea ⁴⁹
Enfermedades digestivas
- Enfermedad de Crohn ⁵⁰
- Colitis ulcerativa ^{50, 51}
- Enfermedad celíaca ⁴⁹
- Infección por <i>Helicobacter pylori</i> ^{52, 53}
Deficiencia de vitaminas^{22, 54}
- Folato
- Vitamina B ₆
- Vitamina B ₁₂
Demográficos
- Envejecimiento ^{2, 23}
- Género masculino ¹⁰
Tabaquismo⁵⁵⁻⁵⁷
Recipiente de órgano de trasplante sólido^{58, 59}
Medicamentos
- Antifólicos ⁴⁷
<ul style="list-style-type: none"> • Metotrexate • Sulfalacina • Trimetropin
- Anestésicos ⁶⁰
<ul style="list-style-type: none"> • Óxido nitroso
- Anticonvulsivantes ⁶¹⁻⁶³
<ul style="list-style-type: none"> • Dilantin • Carbamazepina • Fenobarbital • Primidona • Ácido valproico

Tabla 1. Causas de hiperhomocisteinemia

- Hipopolipemiantes ^{64, 65}
<ul style="list-style-type: none"> • Ácido nicotínico • Niacina • Colestiramina • Fibratos • Colcatipol
- Diuréticos tiazídicos ¹⁰
- Otros medicamentos ⁶⁶⁻⁶⁸
<ul style="list-style-type: none"> • Metformina • Teofilina • Isoniacida • Cicloserina • Hidralacina • Procarbicina • Ciclosporina • L-dopa • 6- mercaptopurina
Deficiencia enzimática³⁹⁻⁴¹
- Cistationina B sintetasa
- Metionine sintetasa
- 5 metiltetrahidrofolato reductasa
- 6 azarudine triacetato

Tabla 1. Causas de hiperhomocisteinemia (continuación)

pausia. Esto explica la presencia de mayor enfermedad aterosclerótica coronaria en el género masculino y fundamenta el hallazgo epidemiológico del ascenso de la enfermedad coronaria aterosclerótica en las mujeres posmenopáusicas.²⁸

Entidades sistémicas y otras patologías: Enfermedades sistémicas como la insuficiencia renal, el lupus eritematoso sistémico, las neoplasias y el hipotiroidismo se han visto asociadas con altos niveles plasmáticos de homocisteína y por ende, con un incremento en el riesgo de aterosclerosis.

Cerca de un 15% de pacientes con lupus eritematoso sistémico tienen niveles de homocisteína en sangre mayores de 14,1 micromol/L; esta anormalidad se asocia al incremento de enfermedad cerebrovascular y trombosis arterial, por el daño endotelial y la disfunción plaquetaria inducida por los niveles de homocisteína altos.²⁹

Un gran estudio observacional de caso-control, confirma que pacientes con enfermedades sistémicas inflamatorias como la artritis reumatoidea y el lupus eritematoso sistémico, tienen incremento de riesgo de infarto de miocardio.³⁰

Dos estudios publicados en diciembre de 2003 en el *New England Journal of Medicine* mostraron que la aterosclerosis se desarrolla extraordinariamente temprano en las personas con lupus, sugiriendo este hallazgo que el lupus sea considerado como un factor independiente para el desarrollo de la aterosclerosis, al igual que es considerada la diabetes.^{31, 32}

Las diabetes tipo 1 y tipo 2 se ven relacionadas con valores elevados de homocisteína a partir del momento en el cual los pacientes presentan estados avanzados de la enfermedad, cuando se compromete la función renal, lo que se evidencia por la presencia de microalbuminuria para la diabetes tipo 1³³ y para la tipo 2 desde que se establece un daño renal bien definido.³⁴ Por lo cual se concluye que la hiperhomocisteinemia encontrada en los pacientes diabéticos tipos 1 y 2 se relaciona directamente con el compromiso renal, el cual sería el desencadenante del trastorno metabólico de la homocisteína.³⁵

Niveles altos de homocisteína en diabéticos tipo 2 no habían sido asociados como factor independiente para eventos futuros de enfermedad coronaria, en el estudio realizado por el Dr Minna Soinio y colaboradores, se encontró que pacientes diabéticos tipo 2, con niveles de homocisteína de 15 micromol/L o mayores, tenían mayor riesgo de muerte por enfermedad coronaria que individuos con niveles bajos (26,1% vs 13,5%, *P*: 0,011). Con el análisis de regresión de Cox se mantiene la asociación con mortalidad y eventos coronarios después de

ajustar factores de confusión, como era la depuración de creatinina. Esto demuestra la independencia del factor de riesgo como predictor de eventos futuros.³⁶

La asociación de niveles altos de homocisteína y la iatrogénica por el uso debido e indebido de medicamentos, entra a jugar como parte primordial en este factor de riesgo cardiovascular emergente. (Tabla 1, Sección medicamentos).

Otros factores: El papel de los antecedentes familiares en la determinación de los niveles de homocisteína ha sido demostrado por estudios realizados en mellizos;³⁷ igual sucede en familias con enfermedad coronaria temprana.³⁸

Las deficiencias en enzimas implicadas en el metabolismo de la homocisteína, determinan su aumento en la sangre, con todo lo que ello conlleva: deficiencia de cistionina B sintetasa y mutaciones en cistionina B sintetasa.³⁹⁻⁴¹

Estudios experimentales han confirmado la relación de hiperhomocisteinemia con estados de circulación alterada en los tejidos, tanto de 4 hidroxiestradiol como de 2 metoxiestradiol, e incluso con el aumento en riesgo de cáncer inducido por hormonas estrógenicas en humanos.⁴²

HOMOCISTEÍNA Y SU ASOCIACIÓN CON EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Se ha encontrado asociación entre ECV y homocisteína, tanto en estudios re-

prospectivos como de corte transversal. En un metaanálisis de 27 estudios observacionales, en donde se involucraron aproximadamente 4.000 personas, se demostró cómo la hiperhomocisteinemia estaba asociada con un incremento en el riesgo de la enfermedad coronaria fatal y no fatal (OR = 1,7; 95% intervalo de confianza: 1,5 a 1,9), enfermedad cerebrovascular (OR=2,5; 95% CI: 2,0 a 3,0), y enfermedad vascular periférica (OR=6,8; 95% CI: 2,9 a 15,8)⁶⁹ En estudios más recientes se informa la asociación entre la hiperhomocisteinemia y la enfermedad vascular aterosclerótica.^{5, 70}

Estudios de cohortes en Noruega informan un riesgo relativo (RR) de enfermedad coronaria de 1,4% (95% CI: 1,2 a 1,7) para cada incremento de 4 $\mu\text{mol/L}$ de homocisteína.⁷¹

En el Physicians' Health Study, el riesgo relativo ajustado de infarto fatal y no fatal fue de 3,4% (95% CI: 1,3 a 8,8; $P=0,001$) en sujetos cuyos niveles de homocisteína en plasma estuvieron en el nivel más alto, 5%, comparados con quienes presentaban niveles más bajos, 90%.⁴

Un estudio británico informó cómo el riesgo relativo de enfermedad coronaria fatal fue de 2,9 (95% IC: 2,0 a 4,1) en hombres con niveles de homocisteína en el cuartil más alto, comparados con los que estuvieron en el cuartil más bajo.⁷² Nygard y colaboradores informan una relación directa entre niveles de homocisteína y mortalidad en pacientes con enfermedad coronaria comprobada por arteriografía coronaria, hallándose

una relación de mortalidad de 4,5%, (95% IC: 1,2 a 1,7) para pacientes con el más alto nivel de homocisteína con respecto a los de más bajos niveles.¹⁸ En otro estudio similar en cuanto al tipo de pacientes evaluados, los niveles de homocisteína predicen mortalidad, siendo independiente de los factores de riesgo tradicionales, proteína C reactiva y el genotipo 5,10 metilendetrahidrofolato reductasa.⁷³ Otro estudio británico encontró una asociación independiente entre hiperhomocisteinemia y riesgo de accidente cerebrovascular;⁷⁴ estas concentraciones de homocisteína plasmática son predictor directo para el riesgo de accidente cerebrovascular isquémico en pacientes cuyo riesgo se incrementa por ser portadores de enfermedad coronaria establecida; el grado de asociación observado en este estudio es independiente de los factores de riesgo tradicionales o marcadores de inflamación, ratificando la importancia de los niveles séricos de homocisteína en pacientes con enfermedad preexistente vascular.⁷⁵ De la misma manera, dos estudios holandeses, reportan la asociación positiva entre niveles de homocisteína y riesgo de infarto del miocardio y accidente cerebrovascular,^{76, 77} asociaciones entre niveles altos de homocisteína y tromboembolismo venoso en hombres sanos con una RR= 3,4; $P= 0,002$.⁷⁸

Los niveles elevados de homocisteína también han sido asociados con incremento del riesgo de falla cardíaca congestiva, con base en datos recientes del estudio de Framingham. La asociación fue vista, incluso, en individuos que no te-

nían infarto de miocardio previo; a 2.491 pacientes se les hizo seguimiento durante 8 años, 156 desarrollaron falla cardíaca, coincidiendo con niveles más altos que la mediana distribuida por sexo, aunque en el estudio la relación de los niveles de homocisteína y el riesgo de falla cardíaca fue más continuo en las mujeres. Se cree que el mecanismo implicado en estos hallazgos es el incremento del estrés oxidativo, el cual puede llevar a disfunción miocárdica y, al menos en estudios realizados en ratas, se ha asociado con incremento de fibrosis cardíaca y activación de matrixmetalloproteinases, las cuales promueven la remodelación del ventrículo.⁷⁹

También hay estudios que asocian los niveles de homocisteína y la enfermedad vascular en mujeres, tanto posmenopáusicas sanas como asociadas a enfermedades específicas como lupus eritematoso, falla renal, diabetes mellitus no insulino-dependiente, eventos cardiovasculares y eventos aterotrombóticos.⁸⁰⁻⁸³

Pero si todos los estudios anteriores han asociado niveles elevados de homocisteína con riesgo cardiovascular y aterotrombótico, hay estudios recientes que muestran una asociación negativa. Se incluye aquí el de los médicos sanos, el cual no logra demostrar que los niveles de homocisteína tengan una asociación significativa con el riesgo de sufrir infarto de miocardio o muerte por causa cardiovascular coronaria (RR= 1,7; 95% CI: 0,9 a 3,3),⁸⁴ al igual que estudios realizados en Finlandia y Suecia que no han demostrado asociación con accidente

cerebrovascular y angina con niveles de homocisteína circulante.⁸⁵⁻⁸⁷ Todos estos estudios mostraron tendencias a encontrar incremento en el riesgo pero a niveles altos de homocisteína, dándose esta discrepancia posiblemente por el reducido tamaño de la muestra y los diferentes diseños de los estudios.

¿CÓMO SE PRESENTA EL DAÑO VASCULAR POR LA HOMOCISTEÍNA?

No existe aún una respuesta clara sobre la relación entre hiperhomocitemia y arteriosclerosis. Sin embargo, hay bastante evidencia de que el endotelio vascular es el mayor órgano blanco afectado por la condición de aumento de los niveles sanguíneos de homocisteína. Por lo tanto, el daño endotelial estará sustentándose en teorías, entre las cuales se incluye la de los cambios estructurales de la anatomía microscópica arterial, en donde se encuentra asociado un engrosamiento de la media e íntima de las arterias, como alteraciones que se manifiestan por un incremento en la rigidez del vaso con subsecuente disminución en la distensibilidad arterial e impacto hemodinámico importante.

Para darle una mayor claridad a las teorías existentes sobre daño endotelial ocasionado por los niveles altos en sangre de la homocisteína, se explicará cada uno por separado, apoyándose en la evidencia científica obtenida hasta este momento.

Endotelio

La homocisteína lleva a una disfunción aguda y crónica del endotelio por diversas causas que se explicarán luego.

Mecanismos implicados

1. Formación de peróxido de hidrógeno,⁸⁸ en presencia de iones de cobre.
2. En una hipótesis unificada se sugiere que la hiperhomocisteinemia ejerce su efecto patogénico a través de la acumulación metabólica de S-adenosyl-L-homocisteína, el cual es un fuerte inhibidor no competitivo de la catecol-O-metiltransferasa (COMT) que es la enzima que media la metilación metabólica de varios sustratos de catecol (como son catecolaminas y catecolestrógenos). En el caso de las catecolaminas endógenas en el tejido periférico, la inhibición de su metilación por la S-adenosyl-L-homocisteína podría dar como resultado elevación de catecolaminas en sangre o en el mismo tejido, consecuentemente, al estar expuestas a esta sobreestimulación en la función del sistema cardiovascular; por lo tanto, las células del endotelio vascular pueden incurrir en un daño crónico acumulativo llevadas por las grandes cantidades de productos de la oxidación (catecol quiñones/semiquiñones y oxyradicales), todo esto generado por las catecolaminas endógenas. Esta teoría sustentaría la explicación de la toxicidad de una hiperhomocisteinemia sobre el sistema cardiovascular y al mismo tiempo da explicación como
- factor de riesgo importante para desarrollar los desórdenes neurodegenerativos (Parkinson y Alzheimer), al igual que los cánceres inducidos por hormonas estrogénicas.⁸⁹
3. Generación de radicales de anión superóxido.⁹⁰
4. Baja de la producción del óxido nítrico.⁹¹
5. Efecto de inhibición endógena de la óxido nítrico sintetasa por aumento de los niveles plasmáticos de dimetil arginina asimétrica (ADMA), resultado de los niveles de homocisteína circulante.⁹² El inhibidor de la óxido nítrico sintetasa (iNOS) es expresado principalmente en macrófagos estimulados. La presencia de niveles anormales aumentados de homocisteína crea estímulo sobre macrófagos que a su vez presentan una sobreproducción de este iNO2. Este fenómeno que se retroalimenta, presencia de macrófagos estimulados por los niveles altos de homocisteína y la generación de inhibición de la óxido nítrico sintetasa hacen que se favorezca el desarrollo de la aterosclerosis, como se demostró en el trabajo realizado por Woo y colaboradores en donde usaron extracto de Ginkgo biloba para inhibir las iNOS, logrando así antagonizar el efecto estimulante por la vía de la antioxidación y atenuando la activación de NF- KappaB como factor nuclear.⁹³ Los niveles de L homocisteína por sí mismos alteran la función de la célula endotelial por una sobreregulación de las citoquinas MCP-1 (proteína 1 monocito quimioatrayente) y la IL-8

(interleuquina- 8); este efecto de sobreexpresión de la L homocisteína se da directamente sobre el RNA mensajero⁹⁴ de ambas citoquinas.

6. Incrementa la interacción endotelio-leucocito debido a la sobreexpresión de las células y moléculas de adhesión.⁹⁵
7. La presencia de altos niveles de homocisteína en la sangre puede llevar al organismo a una sobreproducción de moléculas de alta reactividad, homocisteína-tiolactona, la cual causa agregación de moléculas de baja densidad (LDL); estos LDL agregados son tomados por los macrófagos para formar células espumosas que se localizan tempranamente debajo del endotelio y que darán origen a la placa aterosclerótica. Las células espumosas, entonces, aumentan las moléculas de homocisteína tiolactona alrededor del medio endotelial, el cual lleva a la formación de radicales libres. Este daño endotelial da origen a la formación de agregados plaquetarios, activación de la cascada de coagulación, y la proliferación de las células del músculo liso vascular.¹⁰ Se le ha atribuido a la homocisteína un efecto proaterogénico inducido por medio de la 3 hidroxil 3 metilglutaril coenzima A reductasa en las células endoteliales vasculares,⁹⁶ al igual que una alteración de los estados de reducción intracelular a la respuesta del estrés.⁹⁷
8. Alteraciones sustanciales en las expresiones de genes, las cuales se han reportado en células endoteliales.⁹⁷ Los niveles elevados de homocisteína

en plasma pueden dar como resultado errores genéticos; un ejemplo es el polimorfismo metilendetrahidrofolato reductasa o deficiencias nutricionales en la vitamina B₁₂ y folato; el mecanismo parece ser la inducción de daño del DNA. Esto fue sugerido por el estudio realizado por MG Andreassi y colaboradores, quienes usaron las pruebas de micronúcleos que evalúan la inestabilidad genética en pacientes con enfermedad coronaria con compromiso de vasos de diferente intensidad, encontrando una correlación positiva con los niveles de homocisteína, lo que sugiere una relación importante entre aterosclerosis coronaria e inestabilidad genética en humanos.⁹⁸

9. La activación de una proteína quinasa activada por estrés puede también jugar un papel importante en estos procesos de disfunción.⁹⁹

Engrosamiento de la media- íntima arterial

En estudios llevados a cabo en adultos sanos los niveles de homocisteína han sido asociados con engrosamiento medio-íntimal de las arterias; este engrosamiento fue cerca de tres veces mayor en sujetos que se encontraban en el quintil superior con respecto a aquellos con niveles plasmáticos en el quintil inferior de homocisteína.¹⁰⁰

Otro estudio de hombres entre 45 y 69 años de edad, con niveles de homocisteína > de 11,5 umol/L demostró engrosamiento de la parte medioíntimal de la

arteria carótida, pero en mujeres no se reportó tal hallazgo.¹⁰¹

Sin embargo, a pesar de esta evidencia, hay estudios que incluyen sujetos clasificados como deficientes homocigotos y heterocigotos para cistationina B sintetasa, como también individuos con hipercolesteronemia familiar e hipertensión arterial esencial y que fumaban, no encontrándose correlación entre los niveles de homocisteína y el engrosamiento mediointimal.¹⁰²

La teoría para este engrosamiento se basa en el estímulo de la homocisteína sobre el crecimiento de la célula muscular lisa vascular y la síntesis de colágeno, resultado del incremento de la síntesis de ciclina A, la cual afecta la reentrada de células musculares lisas quiescentes dentro del ciclo celular;¹⁰³ estimulando así el factor de crecimiento derivado de las plaquetas e incrementando la producción de fosfolípidos, activación de la proteína Kinasa C, e inducción de protoncogenes c-fos y c-myb en las células musculares lisas, posiblemente mediado por un factor parecido a un transportador o receptor.^{104, 105}

Rigidez arterial

Se ha observado una reducción aguda en la distensibilidad de las arterias en voluntarios sanos luego de habérseles suministrado una carga de metionina vía oral;¹⁰⁶ la explicación a dicho fenómeno se encuentra en la proliferación de las células musculares lisas, la síntesis del colágeno y la alteración de la composición del tejido elástico;^{103, 107} la mis-

ma homocisteína puede hacer al óxido nítrico más susceptible para la inactivación in vitro.¹⁰⁸ Esta disminución de donadores del óxido nítrico afecta la rigidez de las arterias, ya que reduce su actividad en el endotelio arterial.¹⁰⁹

Coagulación

Los niveles plasmáticos elevados de homocisteína pueden desencadenar una actividad procoagulante por la vía de la inhibición, incluyendo la expresión y actividad de la trombomodulina, el cofactor trombina responsable para la activación de la proteína C;¹¹⁰ antitrombina III, uniendo la actividad de proteoglicano sulfato heparan endotelial, lo que da como resultado una supresión del efecto anticoagulante mediado por antitrombina III y la actividad de la ecto-adenosina difosfato en la vena umbilical humana en células endoteliales.¹¹¹ La homocisteína interfiere incluso con las propiedades fibrinolíticas de la superficie endotelial, por la estimulación de la expresión del gen del activador del plasminógeno inhibidor 1;¹¹² además, la homocisteína induce, incluso a niveles plasmáticos tan bajos como 10 $\mu\text{mol/L}$, la expresión del factor tisular dado por los monocitos, activador principal de la cascada de coagulación y potencialmente de agregación plaquetaria.^{113, 114}

En conclusión, se ha podido determinar por medio de modelos animales, el potencial aterogénico de la homocisteína, encontrando que ésta induce el desarrollo de la enfermedad cardiovascular a través de distintos mecanismos, dentro de los cuales se incluyen la disfunción endotelial y las alteraciones en la coagulación.¹⁴

HOMOCISTEÍNA COMO PREDICTOR DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD CARDIOVASCULAR

En los pacientes con enfermedad coronaria detectada y definida por estudios angiográficos, el nivel de homocisteína plasmática se torna predictor importante de mortalidad, independientemente de los factores de riesgo tradicionales; también independiente de los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad y del genotipo MTHFR (metilnetetrahidrofolato reductasa), como se demostró en el estudio dirigido por JL Anderson y colaboradores.¹¹⁵

Evidencias epidemiológicas disponibles en el momento, indican que el incremento de la concentración de homocisteína no es factor de riesgo importante para la enfermedad coronaria en sujetos sanos. Sin embargo, estudios prospectivos, que incluyen sujetos de alto riesgo para enfermedad coronaria, y trabajos de prevención secundaria, con puntos finales intermedios, mostraron consistentemente que los niveles altos de homocisteína pueden ser factor de riesgo importante en esos sujetos para un evento recurrente de la enfermedad coronaria.¹¹⁶ También en el estudio de la Doctora Minna Soinio y colaboradores, conducido de forma prospectiva y evaluando los efectos de niveles moderadamente altos de homocisteína en eventos coronarios en pacientes diabéticos, se define como factor independiente predictor de enfermedad coronaria.¹¹⁷

Niveles de homocisteína en la admisión directa de pacientes con angina de pecho inestable y en sobrevivientes de infarto de miocardio, predicen eventos cardíacos tardíos. Niveles por encima de los quintiles 2, o sea valores de homocisteína en sangre de $> 12,2 \text{ mol/L}$ tienen 2,6 veces de incremento en riesgo de evento cardíaco (95% IC, 1,5 a 4,3, $P < 0,001$)¹¹⁸

El nivel de homocisteína fue un predictor independiente de mortalidad cardiovascular en pacientes estables a los cuales se les hizo un seguimiento después de haber sufrido infarto agudo de miocardio de forma prematura. En este estudio, de L Retterstol y colaboradores,¹¹⁹ la homocisteína no ejerció ningún efecto en la presentación de eventos cardíacos mayores, a diferencia de otros factores de riesgo que sí hicieron presencia; esto hace pensar que el mecanismo por el cual la homocisteína afecta la enfermedad coronaria puede diferir de los otros factores de riesgo.

En cuanto a los niveles plasmáticos de homocisteína en la admisión del paciente a quien se le realiza una intervención coronaria percutánea exitosa y la relación con un alta adecuada y seguimiento tardío hospitalario del mismo, existe el estudio dirigido por G Schnyder y colaboradores, donde se evaluaron 549 pacientes con angioplastia coronaria exitosa de mínimo un vaso, en quienes se realizaron determinaciones de los niveles de homocisteína y se demostró cómo éstos constituyen predictores independientes de

mortalidad, ocurrencia de infarto de miocardio no fatal, revascularización de la lesión blanco y un seguimiento adverso a la salida de la institución.¹²⁰

CÓMO SE MIDE LA HOMOCISTEÍNA

Para la toma de la muestra se requiere que el paciente esté en ayuno por un lapso de 10 a 12 horas previas a la toma de la muestra.¹²¹

Se debe almacenar en un tubo congelado de tapa verde o morada y debe ser centrifugada entre treinta minutos¹²² y 1 hora después¹²¹ de haberse efectuado la toma y luego se refrigera¹²² o congela hasta el momento de su análisis.¹²¹

Problemas en la toma o almacenamiento de las muestras

Los resultados negativos parecen corresponder a muestras que usaron plasma almacenado en nitrógeno líquido por períodos prolongados.¹²³ Guardar sangre a temperatura ambiente puede causar niveles anormalmente altos, falsos positivos, hecho que ocurre por la salida de homocisteína desde los eritrocitos.

Para el manejo de muestras que van a ser transportadas, el suero debe viajar en hielo seco y siempre por entrega inmediata.¹⁴ Se ha descrito en una publicación reciente¹²⁴ cómo la adición de 3-deasa-adenosina (3DA) al tubo en donde se toma la muestra, inhibe las funciones enzimáticas de la homocisteína, de tal manera que permite manipular

las muestras sin restricciones, facilitando su manipulación para estudios poblacionales.¹⁴

En pacientes que hayan sufrido una severa enfermedad, como por ejemplo infarto del miocardio o un accidente cerebrovascular, el examen se debe realizar al menos 8 a 12 semanas después del evento, ya que hay una alta posibilidad de que los valores estén alterados durante este período. La razón de este fenómeno no ha sido claramente dilucidada hasta el momento.¹²²

Puede realizarse una prueba de carga de metionina para medir el metabolismo de la metionina similar a la prueba de tolerancia a la glucosa para detectar anomalías metabólicas. La carga que se usa es metionina en forma de granulado de 100 mg/kg disuelto en un jugo de frutas y administrado por vía oral, luego de 10 horas de ayuno. Las muestras son obtenidas en estado basal inicial y posteriormente 4, 8, 12, y 24 horas luego de la carga.¹²⁵ En otros laboratorios las determinaciones de la muestra se obtienen a las 6 horas y se comparan con la muestra en ayunas.¹²⁶ Esta prueba de carga, que aumenta sensibilidad y especificidad, es usada para diagnosticar hiperhomocisteinemia ya que hay una cantidad de pacientes que no se diagnostican por la determinación de homocisteína en ayunas.¹²⁶ Esta prueba con carga de metionina no debe realizarse en pacientes con niveles elevados de creatinina, debido a la alteración renal en la filtración de proteínas (metionina).⁵⁹

Técnica

El laboratorio clínico dispone de múltiples posibilidades, la mayoría de ellas con base en pruebas de inmunoanálisis enzimático, tales como el Elisa y la quimioluminiscencia.¹²⁷ Mantiene excelentes coeficientes de variación para precisión y exactitud, se establecen variaciones entre los laboratorios de 2,7% a 22%, dependiendo del método usado y del control de calidad de cada laboratorio.^{128, 14}

¿Es necesario estandarizar las técnicas de medición de la homocisteína en sangre, en pacientes con la enfermedad coronaria o en pacientes de alto riesgo cardiovascular?

El papel de la homocisteína en la génesis de la enfermedad coronaria se ha venido consolidando a través de los diferentes estudios ya expuestos en este capítulo. Sin embargo, en último término, realizar determinaciones plasmáticas de los niveles de homocisteína y controlar los niveles altos con la suplementación de vitaminas, justificaría este tipo de acción.

Basándose en estudios epidemiológicos en donde el riesgo global de cardiopatía coronaria se ve influenciado directamente hasta en un 10% por los niveles altos de homocisteína en sangre,⁶⁹ se han venido sugiriendo múltiples indicaciones para medir la homocisteína con los perfiles¹⁴ que serán enumerados de acuerdo a su importancia epidemiológica según el punto de vista del autor.

1. Personas que se encuentran en estado de riesgo global para enfermedad coronaria.
2. Familiares en primer grado, de pacientes con enfermedad cardiovascular aterosclerótica prematura o de personas con alto riesgo.
3. Estudio de pacientes con trombofilia.
4. Mujeres gestantes con antecedentes de preeclampsia e historia de abortos a repetición, retardo en el crecimiento uterino y *abruptio placentae*.
5. Madres que han tenido hijos con defectos congénitos del tubo neural, labio leporino y paladar hendido.
6. Personas sin sintomatología cardiovascular que tengan alto riesgo de padecer la enfermedad cardiovascular aterosclerótica, por combinación de factores de riesgo.
7. Pacientes con manifestaciones de la enfermedad coronaria o aterosclerótica sistémica, sin evidencia de factores de riesgo cardiovascular tradicionales.
8. Pacientes con enfermedad cardiovascular arteriosclerótica establecida, con manifestaciones de enfermedad coronaria, cerebral o de otros territorios vasculares.

También existe una franja de pacientes de alto riesgo en quienes se debe considerar el determinar los niveles de homocisteína e, incluso la terapia de suplementación, tanto de forma preventiva primaria como secundaria (Tabla 2):

Prevención primaria	Prevención secundaria
Pacientes jóvenes (<60 años) con dos o más factores de riesgo cardiovascular	Pacientes jóvenes (<60 años) con enfermedad coronaria desconocida
Dislipidemia significativa	Fumadores
Historia familiar positiva para EC	Perfil adverso para EC
Falla renal crónica	Previa revascularización
Receptor de trasplante de órgano sólido	Pacientes viejos (> 70 años)
Fumadores	Dislipidemia severa
	Enfermedad multivaso

Tabla 2. Prevención primaria y secundaria con terapia de suplementación¹⁰

Niveles de homocisteína en población con edad y sexo específico. Efectos estimados de la terapia para bajar homocisteína			
		Niveles de homocisteína (Porcentaje de reducción)	
Grupo por edad	Homocisteína* niveles, umol/L, encuesta NHANES III	Después de la fortificación **	Después de la *** fortificación con suplemento diario
Hombres			
35 – 40	10.3	9.52 (7.6)	7.47 (21.5)
45 – 54	11.0	9.98 (9.3)	7.67 (23.1)
55 – 64	11.8	10.6 (10.2)	7.92 (25.3)
65 – 74	12.6	11.1 (11.9)	8.15 (26.6)
75 – 84	12.7	11.2 (11.8)	8.18 (27.0)
Mujeres			
35 – 44	8.60	8.31 (3.4)	6.96 (16.2)
45 – 54	8.88	8.51 (4.2)	7.05 (17.2)
55 – 64	9.83	9.18 (6.6)	7.33 (20.2)
65 – 74	10.6	9.73 (8.2)	7.56 (22.3)
75 – 84	11.2	10.1 (9.8)	7.74 (23.4)

* Valores de homocisteína especificados por edad y sexo, obtenidos del NHANES III, por medio de un promedio lineal.

** Estimativos de los efectos de la fortificación de los granos en los valores de homocisteína especificados por edad y sexo. Esas mediciones asumen un promedio de incremento en la ingesta de ácido fólico de 100 mg por persona/día, luego de la determinación de la FDA de fortificar cada 100 g de grano con 140 g de ácido fólico. Estimativos de los niveles de homocisteína después de la fortificación de granos fueron derivados de un análisis de modelos de covarianza limitados a trabajos clínicos con terapia de vitaminas para bajar homocisteína usando ácido fólico a dosis de 200 g/d o menos.

*** Estimativos de los niveles de homocisteína después de suplementación con 1 mg de ácido fólico y 0.5 mg de cianocobalamina, fueron derivados de un análisis separado de un modelo de covarianza basado en estudios clínicos de terapia de reemplazo para bajar homocisteína usando dosis de ácido fólico mayores de 200 g/d

Tabla 3. Efectos de la terapia para bajar homocisteína y sus niveles según edad y sexo

ASPECTOS GENERALES DEL MANEJO DE LA HIPERHOMOCISTEINEMIA

Estudios clínicos aleatorizados han demostrado cómo la vitamina B a bajas

dosis, particularmente el ácido fólico y la cianocobalamina, rebajan significativamente los niveles de homocisteína.^{129, 130}

Un reciente metaanálisis: Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration, encontró cómo la terapia con ácido fólico bajaba los niveles de homocisteína en un 25% y que la adición de cianocobalamina a la terapia bajaba los niveles adicionalmente en un 7%.¹³¹

En las tablas 3 y 4 se muestra la evidencia de la reducción obtenida con el uso de granos fortificados y suplementación dietaria, como se explica al pie de los correspondientes cuadros, al igual que señala el efecto de los descensos de los niveles de homocisteína en la incidencia de la enfermedad coronaria.

En un estudio abierto, prospectivo, realizado en Holanda, se incluyeron al azar 593 pacientes consecutivos con enfermedad coronaria, del servicio ambulatorio, para ser tratados con ácido fólico (0,5 mg/diarios) o un tratamiento estándar, el cual incluía uso de estatinas por lo menos en los últimos tres meses. Los dos grupos tenían iguales características basales, incluso los niveles medios de homocisteína los cuales eran de 12 umol/ L. Los valores de homocisteína del grupo que fue tratado con ácido fólico lograron bajar un promedio de 18% al

Reducción de homocisteína y enfermedad coronaria		
Parámetros	Estimativo de base (rango por análisis de sensibilidad)	Referencias
Descenso en los niveles de homocisteína con 2 terapias de suplementación (1 mg ácido fólico, 0,5 mg cianocobalamina), %*	33 (26-38)	Homocysteine lowering trialists' collaboration, 1998
Relativa reducción por 5 umol/L disminuyen niveles de homocisteína, umol/L, %	29 (9-45)	Wald et al, 1998, Boushey et al, 1995
Costo anual por 1 mg de ácido fólico plus 0,5 mg de cianocobalamina, US \$	20,29 (10-30)	Drug topics red book, 1997
Costo de mediciones de homocisteína, US \$	26,32 (15-40)	Federal Register, 1996

* El porcentaje de disminución reportado es para personas con unos niveles de homocisteína de 12 umol/L pre fortificación de los granos. El porcentaje de reducción es una función de los niveles de la preintervención como también de la intervención. Los estimativos de base para la reducción, en niveles de homocisteína con suplementación de vitaminas, es menos del 33% para personas con niveles de homocisteína por debajo de 12 umol/L y más de 33% para personas que inician con niveles mayores de 12 umol/L.

Tabla 4

cabo de 3 meses de seguimiento. En la evaluación a los 24 meses, los eventos vasculares clínicos (muerte, IAM, ACV, angioplastia coronaria, cirugía cardiovascular) habían ocurrido con una frecuencia igual, un 12,3% en los de tratamiento estándar y un 11,2% en los tratados con ácido fólico.¹³⁴ Es importante anotar que este estudio, a diferencia de los anteriores, utilizó una dosis más baja de ácido fólico y al mismo tiempo todos los pacientes recibieron tratamiento con estatinas, las cuales pueden haber enmascarado algún beneficio relativo del ácido fólico. Dada la reducción de los niveles de homocisteína observada, este estudio pudo haber subestimado y no detectar las diferencias entre los grupos en cuanto a los eventos clínicos.

¿Cuál es el tratamiento más efectivo como estrategia para bajar los niveles de homocisteína en sangre?

El ácido fólico, en dosis diarias de 0,5 a 5,7 mg por 4 semanas, reduce los niveles de homocisteína aproximadamente en un 25%.¹³¹ No hay evidencia convincente de que mayor dosis genere niveles más bajos de reducción y permita un efecto mejor. Un uso adicional de cianocobalamina (vitamina B₁₂) a dosis de 0,02 a 1 mg/día, baja el nivel de homocisteína en un 7% más que el ácido fólico solo. La suplementación con vitamina B₆ a dosis diaria de 50 a 250 mg, parece ser efectiva en reducir los niveles.

La razón para que estas tres vitaminas: ácido fólico, vitamina B₆ y B₁₂, estén involucradas en los tratamientos efectivos de los niveles elevados de homocisteína es que son necesarias en el metabolismo,⁵ como ya se mencionó y se aprecia en la gráfica número 1 sobre el metabolismo.

El ácido fólico puede encontrarse en frutas cítricas, tomates, vegetales de hoja verde, espárragos, brócoli, lentejas, frijoles, huevos, carnes de bovinos, vísceras, granos enteros y cereales enriquecidos. La vitamina B₆ en carnes, aves, pescado, leguminosas, arroz moreno y granos enteros, avena, maní, almendras. La vitamina B₁₂ sólo en productos animales y sus suplementos. Está en abundancia en carnes rojas, camarones frescos, pescados, leche, huevos y queso. El consumo diario de estas vitaminas debe ser adecuado; de no ser así se corre el riesgo de tener niveles elevados de homocisteína, y en estos casos estaría indicada la suplementación.¹²²

El 1º de enero de 1998, el Departamento de Administración de Drogas y Alimentos de Estados Unidos (FDA), estableció una regla para que todos los granos y cereales se fortificaran con ácido fólico.⁶ Cumpliendo con los estimativos de base y el modelo de predicción, la terapia vitamínica puede llevar a un 13% de reducción en infarto del miocardio en los hombres y 8% en las mujeres, en comparación con la mortalidad cardiovascular esperada.

En el estudio llevado a cabo por Dr. A. Jeffrey y colaboradores¹³², se establecen tablas en donde la prevención secunda-

ria, definida como aquella que se practica en la persona con enfermedad coronaria, se le aconseja consumir una suplementación diaria de 1 mg de ácido fólico y de 0,5 mg de cianocobalamina. La adición de cereales fortificados con ácido fólico y cianocobalamina y granos, disminuye el riesgo a 10 años y retarda la aparición de enfermedad cardiovascular en los pacientes adultos de Estados Unidos.

En un estudio realizado por el Dr Steffen Bassus, publicado en mayo 14/2004, se muestra que el consumo de cerveza sin alcohol inhibe la actividad trombogénica en adultos jóvenes, sugiriendo que el contenido de folatos de la cerveza puede ser el responsable de este interesante hallazgo al bajar los niveles de homocisteína en sangre. Este estudio comparó tres tipos de bebidas, la cerveza con alcohol, bebida alcohólica acompañada de agua y la cerveza sin alcohol,

mostrando una clara asociación de disminución de las manifestaciones trombogénicas con la última de las bebidas. Este mismo hallazgo se acompañó sorpresivamente de la observación de que consumos agudos de alcohol están asociados a efectos procoagulantes.¹³³

En este mismo estudio se evalúa el costo-efectividad de la prevención primaria con ácido fólico y cianocobalamina como suplementación (Tabla 5). Análisis de sensibilidad de dos vías, asumiendo los valores más bajos obtenidos por la terapia con vitaminas de un 26% y la asociación más débil entre homocisteína y riesgo cardiovascular RRR 9%, demostró que la estrategia de tratamiento y tamización podría representar \$ 29000/QALY salvados para hombres de 45 años o mayores y \$ 42000/QALY salvados para mujeres de 65 años o mayores.

Predicción de disminución anual de eventos de enfermedad coronaria (ECV) en 10 años, basada en los 4 escenarios					
Porcentaje de reducción en niveles de homocisteína umol/L*	Porcentaje de reducción en riesgo de ECV**	Porcentaje de reducción en infartos de miocardio		Porcentaje de reducción en CHD	
		Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
11	29	13.0	7.6	12.8	8.7
5	29	6.9	3.9	6.7	4.5
11	9	2.8	1.8	2.8	2.1
5	9	1.4	0.9	1.4	1.0

- Reducción en los niveles de homocisteína estandarizados a 12 umol/L

- Reducción en riesgo de enfermedad coronaria por cada 5 umol/L de reducción en los niveles de homocisteína, 2 años de retardo en los efectos clínicos

Tabla 5.¹³²

Prevención secundaria. Incremento de beneficios después de 10 años de consumo de ácido fólico y suplemento cianocobalamina en adultos con enfermedad coronaria			
		Niveles de homocisteína	
Grupo por edad	Número de infartos de miocardio prevenidos	Número de CHD muertes evitadas	Ahorro US \$ millones **
Hombres			
75 – 84	41000	62000	1600
65 – 74	66000	74000	5300
55 – 64	57000	50000	6400
45 – 54	27000	21000	4400
35 – 44	5600	4300	1100
Total	196600	211300	18800
Mujeres			
75 – 84	28000	48000	1000
65 – 74	25000	33000	1800
55 – 64	14000	15000	1700
45 – 54	5300	4700	780
35 – 44	1100	840	140
Total	73400	101540	5420

- La suplementación con vitamina fue comparada con la fortificación de los granos con ácido fólico sólo para edades entre 75 y 84 años; se extendió a grupos 10 años más jóvenes y se comparó con la suplementación con el grupo de más edad.
- Costos: se define como los gastos de tratamiento con suplementos de vitaminas menos los ahorros resultantes de prevenir eventos por enfermedad coronaria.

Tabla 6.¹³⁴

Como conclusión se establece que la suplementación podría ser costo-efectiva entre muchos subgrupos de la población y podría tener un mayor beneficio epidemiológico para prevención primaria y secundaria de enfermedad coronaria si los estudios que se encuentran en marcha confirman que la terapia que baja los niveles de homocisteína disminuye la frecuencia de eventos de enfermedad coronaria.^{132, 134} Tabla 6

Incremento del costo-efectividad de la prevención primaria con suplementación de ácido fólico y cianocobalamina

En la Universidad de Wisconsin, Patrick McBride y James H Stein, han propuesto un algoritmo para el manejo de los pacientes con hiperhomocisteína.¹²³ Medir niveles de vitamina B₁₂ en todos los pacientes con hiperhomocisteína

(que tengan niveles de homocisteína en sangre de 14 umol/l o más altos). Después de que la deficiencia de la vitamina B₁₂ se ha excluido o tratado y se modifique cualquier tipo de medicación que interfiera con la absorción de ella, se inicia la suplementación del ácido fólico.¹³⁴ La suplementación del ácido fólico es de 400 a 1.000 mg y complementada con hierro. Se hace una nueva medición de homocisteína 6–8 semanas después; si los niveles permanecen altos se aumenta la dosis de ácido fólico hasta 2.000 mg/día y se repite la medición 6–8 semanas después. Si la suplementación de ácido fólico no es exitosa para bajar los niveles a valores menores a 24 umol/l, debe considerarse la deficiencia de vitamina B₆.

En pacientes con falla renal terminal o con grandes pérdidas de ácido fólico se debe hacer una suplementación de 5.000 mg/día.¹²²

CONCLUSIONES

Es evidente que la homocisteína actúa como sustancia tóxica en el endotelio, con las consecuencias que cualquier lesión sobre este órgano acarrea, manifestándose como uno de los fac-

tores desencadenantes de enfermedad aterosclerótica, inducida por modificaciones de la matriz extra e intracelular.

Bien valdría la pena conocer el estado de la homocisteína en pacientes a los cuales se les está determinando riesgo cardiovascular, al igual que el planteamiento que actualmente se hace de otros factores emergentes como son la proteína C reactiva y la lipoproteína (a); sin embargo, la homocisteína como marcador de enfermedad o como factor de riesgo en la enfermedad coronaria permanece sin resolverse; por tal motivo se viene proponiendo el desarrollo de 6 estudios que se completarán en 5 años, los cuales lograrán proporcionar un consenso sobre el verdadero valor del tratamiento de la homocisteína elevada en la sangre. Los estudios son: VISP (Vitamin Intervention for Stroke Prevention), NORVIT (Norwegian study of total plasma homocysteine lowering with B vitamins), SEARCH (Study of the Effectiveness of Additional Reduction in Cholesterol and Homocysteine), WACS (Women Antioxidant and Cardiovascular Disease Study), CHAOS-2 (Cambridge Heart Attack Antioxidant Study), y PACIFIC (Prevention with a combined inhibitor and folate in coronary artery disease).¹²²

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995; 332(5):286-291.
- 2 McCully K. Chemical pathology of homocysteine. I. Atherogenesis. *Anal Clin Lab Sci* 1993; 23(6):477-493.
- 3 Mayer EL, Jacobsen D, Robinson K. Homocysteine and coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:517-527.
- 4 Stampfer MJ, Malinow MR, Willet WC, et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. *JAMA* 1992; 268(7):877-882.
- 5 Graham IM, Daly LE, Refsum HM, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease: the european concerted action projet. *JAMA* 1997; 277(22):1775-1781.
- 6 Fallest-Strobl PC, Koch DD, Stein JH, et al. Homocysteine: a new risk factor for atherosclerosis. *Am Fam Phys* 1997; 56(6):1607-1612.
- 7 Ueland PM. Homocysteine species as components of plasma redox Thiol status. *Clin Chem* 1995;41:340-342.
- 8 Mansoor MA, Guttormsen AB, Fiskerstrand T, et al. Redox status and protein-binding of plasma aminothiols during the transient hyperhomocysteinemia that follows homocysteine administration. *Clin Chem* 1993;39:980-985.
- 9 El- Khairy L, Ueland PM, Refsum H, et al. Plasma total cysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action Project. *Circulation* 2001;103:2544-2549.
- 10 Andrew U, Chal MD, Abrams J. Homocysteine: a new cardiac risk factor? *Clin Cardiol* 2001; 24:80-84.
- 11 Robinson K, Arheart K, Refsum H, et al. Low circulating folate and vitamin B6 concentrations: risk factor for stroke, peripheral vascular disease, and coronary heart disease: European COMAC Group. *Circulation* 1998;97:437-443.
- 12 Malinow MR, Boston AG, Krauss RM. Homocysteine, diet, and cardiovascular diseases. A statement for healthcare professionals from the nutrition comitee, American Heart Association. *Circulation* 1999; 99:178-182.
- 13 Arduino A, Mangoni MD, Stephen HD, Jackson MD. Homocysteine and cardiovascular disease: current evidence and future prospects. *Am J Med* 2002; 112:556-565.
- 14 Campuzano G. Implicaciones médicas de la hiperhomocisteinemia. *Medicina & Laboratorio* 2002; 10:215-248.
- 15 Ueland PM, Refsum H, Stabler SP, et al. Total homocysteine in plasma and serum: Methods and clinical applications. *Clin Chem* 1993;39:1764-1779.
- 16 Omenn GS, Beresford SA, Motulsky AG. Preventing coronary heart disease: B vitamins and homocysteine. *Circulation* 1998;97:421-424.
- 17 Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Jr., Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk' factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999;100:1481-1492.
- 18 Nygard O, Nordrehaug JE, Refsum H, et al. Plasma homocysteine levels and mortality in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1997; 337:230-236.
- 19 Booth GL, Wang EEL. Preventive health care, 2000 update: screening and management of hyperhomocysteinemia for the prevention of coronary artery disease events. *Canadian Medical Association Journal* 2000; 163(1):21-29.
- 20 Matezky S, et al. Homocysteine risk in AMI independent of CAD. *Arch Intern Med* 2003; 163:1933-1937.
- 21 Selhub J, Jacques PF, Boston AG. Vitamin status and intake as primary determinants of homocysteine in an elderly population. *J Am Med Assoc* 1993; 270:2693-2698.

- 22 Verboef P, Stampfer MJ, Buring JE. Homocysteine metabolism and risk of myocardial infarction: relation with vitamins B6, B12 and folate. *Am J Epidemiol* 1996;143:845-859.
- 23 Kang SS, Wong PWK, Norusis M. Homocysteinemia due to folate deficiency. *Metabolism* 1987;36:458-462.
- 24 Nygard O, Refsum H, Ueland PM, et al. Coffee consumption and plasma homocysteine: the Hordland homocysteine study. *Am J Clin Nutr* 1997; 65(1):136-143.
- 25 Grubben MJ, Boers GH, Blom HJ, et al. Unfiltered coffee increases plasma homocysteine concentrations in healthy volunteers: a randomized trial. *Am J Clin Nutr* 2000; 71(2):480-484.
- 26 Bazzano L, et al. Cigarette smoking linked with novel CV risk factors. *Ann Intern Med* 2003; 138:891-897.
- 27 Panagiotakos D, et al. ATTICA Study. *Am J Med* 2004; 116:145-150.
- 28 Wouters MG, Moorrees MT, van der Mooren MJ, Blom HJ, Boers GH, Schellekens LA, et al. Plasma homocysteine and menopausal status. *Eur J Clin Invest* 1995; 25:801-805.
- 29 Tam LS, Fan B, Li EK, et al. Patients with systemic lupus erythematosus show increased platelet activation and endothelial dysfunction induced by acute hyperhomocysteinemia. *J Rheumatol* 2003 Jul;1479-84.
- 30 Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, et al. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2004; 93:198-200.
- 31 Asanuma Y, Oeser A, Shintani AK, et al. Premature coronary artery atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003 Dec 18;349(25):2407-15.
- 32 Roman MJ, Shanker BA, Davis A, et al. Prevalence and correlates of accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *N Engl J Med* 2003 Dec 18;349(25):2399-406.
- 33 Jager A, Kostense PJ, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Bouter LM, et al. FERUM homocysteine levels are associated with the development of microalbuminuria: The Hoorn study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21:74-81.
- 34 Audelin MC, Genest J, Jr. Homocysteine and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Atherosclerosis* 2001; 159:497-511.
- 35 Stehouwer CD, Gall MA, Hougaard P, Jakobs C, Parking HH. Plasma homocysteine concentration predicts mortality in non-insulin dependent diabetic patients with and without albuminuria. *Kidney Int* 1999; 55:308-314.
- 36 Soinio M, Mamiemi J, Laakso M, et al. Elevated plasma homocysteine level is an independent predictor of coronary heart disease events in patients with type 2 diabetes mellitus. *Ann Int Med* 2004; 140:94-100.
- 37 Berg K, Malinow MR, Kierulff P, Upson B. Population variation and genetics of plasma homocysteine level. *Clin Genet* 1992;41:315-321.
- 38 Hopkins PN, Wu LL, Wu J, et al. Higher plasma homocysteine and increased susceptibility to adverse effects of low folate in early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1314-1320.
- 39 Clarke R, Daly L, Robinson K, et al. Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor for cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1991;324:1149-1155.
- 40 Mudd SH, Havlik R, Levy HL, et al. A study of cardiovascular risk in heterozygotes for homocystinuria. *Am J Hum Genet* 1981;33:883-893.
- 41 Kozich V, Kraus E, de Franchis R, et al. Hyperhomocysteinemia in premature arterial disease: examination of cystathionine beta synthase alleles at the molecular level. *Hum Mol Genet* 1995;4:623-629.
- 42 Zhu BT. Medical hypothesis: hyperhomocysteinemia is a risk factor for estrogen-induced hormonal cancer. *International Journal of Oncology* 2003; 22(33):499-508.
- 43 Robinson K, Gupta A, Dennos V, Arheart K, Chaudhary D, Green R, et al. Hyperhomocysteinemia confers an independent increased risk of atherosclerosis in end-stage renal disease and is closely linked to plasma folate and pyridoxine concentrations. *Circulation* 1996;94:2743-2748.
- 44 Arnadottir M, Hultberg B, Nilsson-Ehle P, Thysell H. The effect of reduced glomerular

- filtration rate on plasma total homocysteine concentration. *Scand J Clin Lab Invest* 1996;56:41-46.
- 45 Warren CJ. Emergent cardiovascular risk factor: homocysteine. *Prog Cardiovasc Nurs* 2002; 17(1):35-41.
- 46 Hughes S, Robinson K. Homocysteine: an emerging risk factor for coronary heart disease. *Lipid Nurse Task Force* 1998;4(1):1-2.
- 47 Refsum H, Helland S, Ueland PM. Fasting plasma homocysteine as a sensitive parameter of antifolate effect: a study of psoriasis patients receiving low dose methotrexate treatment. *Clin Pharmacol Ther* 1989;46:510-520.
- 48 Nedrebo BG, Ericsson UB, Nygard O, Refsum H, Ueland PM, Aakvaag A, et al. Plasma total homocysteine levels in hyperthyroid and hypothyroid patients. *Metabolism* 1998;47:89-93.
- 49 Schneede J, Refsum H, Ueland PM. Biological and environmental determinants of plasma homocysteine. *Semin Thromb Hemost* 2000;26:263-279.
- 50 Lambert D, Benhayoun S, Adjalla C, Gelot MA, Rentes P, Felpen F, et al. Crohn's disease and vitamin B12 metabolism. *Dig Dis Sci* 1996;41:1417-1422.
- 51 Vasilopoulos S, Sanean K, Emmons J, Berger WL, Abu-Hajir M, Seetharam B, et al. Terminal ileum resection is associated with higher plasma homocysteine levels in Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2001; 33:132-136.
- 52 Varis O, Valle J, Siurala M. Is *Helicobacter pylori* involved in the pathogenesis of the gastritis characteristic of pernicious anemia? Comparison between pernicious anemia relatives and duodenal ulcer relatives. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 705-708.
- 53 Sung JJ, Sanderson JE. Hyperhomocysteinemia, *Helicobacter pylori*, and coronary heart disease. *Heart* 1996;76:305-307.
- 54 Naurath HJ, Joosten E, Riezler R. Effects of vitamin B12, folate and vitamin B6 supplements in elderly people with normal serum vitamin concentrations. *Lancet* 1995;246:85-89.
- 55 Nygard O, Vollset SE, Refsum H, Stensvold I, Tverdal A, Nordrehaug JE, et al. Total plasma homocysteine and cardiovascular risk profile. The Hordland Homocysteine Study. *JAMA* 1995; 274:1526-1533.
- 56 Pryor WA, Stone K. Oxidants in cigarette smoke. Radicals, hydrogen peroxide, peroxyoxynitrate, and peroxyoxynitrite. *Ann NY Acad Sci* 1993;686:12-27; discusión 27-18.
- 57 Bergmark C, Mansoor MA, Svardsdal A, de Faire U. Redox status of plasma homocysteine and related aminothiols in smoking and nonsmoking young adults. *Clin Chem* 1997;43:1997-1999.
- 58 Ambrosi P, Barlatier A, Habib G, et al. Hyperhomocysteinemia in heart transplant recipients. *Eur Heart J* 1994;15(9):1191-1195.
- 59 Boston AG, Gofni RY, Tsai MY, et al. Excess prevalence of fasting and postmethionine loading hyperhomocysteinemia in stable renal transplant recipients. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1997;17(10):1894-1900.
- 60 Ermens AA, Schoester M, Lindemans J, Abels J. Effect of nitrous oxide and methotrexate on folate coenzyme pools of blast cells from leukemia patients. *Leuk Res* 1991;15:165-171.
- 61 Lambie DG, Jonson RH. Drugs and folate metabolism. *Drugs* 1985;30:145-155.
- 62 James GK, Jones MW, Pudek MR. Homocysteine levels in patients on phenytoin therapy. *Clin Biochem* 1997;30:647-649.
- 63 Ueland PM, Refsum H. Plasma homocysteine, a risk factor for vascular disease: Plasma levels in health, disease, and drug therapy. *J Lab Clin Med* 1989;114:473-501.
- 64 Westphal S, Dierkes J, Luley C. Effects of fenofibrate and gemfibrozil on plasma homocysteine. *Lancet* 2001;358:39-40.
- 65 Genest J, et al. Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). *Am J Cardiol* 2004;93: 848-853.
- 66 Yeromenko Y, Lavie L, Levy Y. Homocysteine and cardiovascular risk in patients with diabetes mellitus. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2001;11:108-116.

- 67 Ubbink JB, van der Merwe A, Delport R, Allen R, Stabler SP, Riezler R, et al. The effect of a subnormal vitamin B6 status on homocysteine metabolism. *J Clin invest* 1996;98:117-184.
- 68 Blom HJ. Diseases and drugs associated with hyperhomocysteinemia. En: Carmel R, Jacobsen DW. Homocysteine in health and disease. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2001.
- 69 Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-1057.
- 70 Malinow MR, Ducimetriere P, Luc G, et al. Plasma homocysteine levels and graded risk for myocardial infarction: Findings in two populations at contrasting risk for coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1996;126:27-34.
- 71 Arnesen E, Refsum H, Bona KH, et al. Serum total homocysteine and coronary heart disease. *Int J Epidemiol* 1995;24:704-709.
- 72 Wald NJ, Watt HC, Law MR, et al. Homocysteine and ischemic heart disease: results of a prospective study with implications regarding prevention. *Arch Intern Med* 1998;158:862-867.
- 73 Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, et al. Plasma homocysteine predicts mortality independently of traditional risk factors and C reactive protein in patients with angiographically defined coronary artery disease. *Circulation* 2000;102:1227-1232.
- 74 Perry IJ, Refsum H, Morris RW, et al. Prospective study of serum total homocysteine concentration and risk of stroke in middle aged british men. *Lancet* 1995;346:1395-1398.
- 75 Tanne D, Haim M, Goldbourt U, Boyko V, Doolman R, Adler Y, et al. Prospective study of serum homocysteine and risk of ischemic stroke among patients with preexisting coronary heart disease. *Stroke* 2003; 34 (3):632-636.
- 76 Stehouwer CD, Weijenberg MP, van der Berg M, et al. Serum homocysteine and risk of coronary heart disease and cerebrovascular disease in elderly men: a 10 year follow up. *Arterioscler Thomb Vasc Biol* 1998;18:1895-1901.
- 77 Bots ML, Launer LJ, Lindemans J, et al. Homocysteine and short term risk of myocardial infarction and stroke in the elderly: the Rotterdam Study. *Arch Intern Med* 1999;159:38-44.
- 78 Ridker PM, Hennekens CH, Selhub J, et al. Interrelation of hyperhomocysteinemia, factor V Leiden, and risk of future venous thromboembolism. *Circulation* 1997;95:1777-1782.
- 79 Vasan RS, Beiser A, D'Agostino RB, et al. Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. *JAMA* 2002;289:1251-57.
- 80 Ridker PM, Manson JE, Buring JE, et al. Homocysteine and risk of cardiovascular disease among postmenopausal women. *JAMA* 1999;281:1817-1821.
- 81 Knekt P, Alfthan G, Aromaa A, et al. Homocysteine and major coronary events: a prospective population study amongst women. *J Intern Med* 2001;249:461-465.
- 82 Petri M, Roubenoff R, Dallal GE, et al. Plasma homocysteine as a risk factor for atherothrombotic events in systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1996;348:1120-1124.
- 83 Boston AG, Shemin D, Verhoef P, et al. Elevated fasting plasma total homocysteine levels and cardiovascular disease outcomes in maintenance dialysis patients. A prospective study. *Arterioscler Thomb Vasc Biol* 1997;17:2554-2558.
- 84 Chasan-Taber L, Selhub J, Rosenberg IH, et al. A prospective study of folate and vitamin B6 and risk of myocardial infarction in US physicians. *J Am Coll Nutr* 1996;15:136-143.
- 85 Alfthan G, Pekkanen J, Jauhiainen M, et al. Relation of serum homocysteine and lipoprotein (a) concentrations to atherosclerosis disease in a prospective Finnish population based study. *Atherosclerosis* 1994;106:9-19.
- 86 Folsom AR, Nieto FJ, McGovern PG, et al. Prospective study of coronary heart disease incident in relation to fasting total homocysteine, related genetic polymorphisms, and B vitamins: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Circulation* 1998;98 :204-210.

- 87 Fallon UB, Ben-Shlomo Y, Elwood P, et al. Homocysteine and coronary heart disease in the Caerphilly cohort: a 10 year follow up. *Heart* 2001;85:153-158.
- 88 Starkebaum G, Harlam JM. Endothelial cell injury due to copper-catalyzed hydrogen peroxide generation from homocysteine. *J Clin Invest* 1986;77:1370-1376.
- 89 Zhu BT. On the mechanism of homocysteine pathophysiology and pathogenesis: a unifying hypothesis. *Histology and Histopathology* 2002; 17(4):1283-1291.
- 90 Heinecke JW. Biochemical evidence for a link between elevated levels of homocysteine and lipid peroxidation in vivo. *Curr Atheroscler Rep* 1999;1:87-89.
- 91 Upchurch GR, Welch GN, Fabian AJ, et al. Homocysteine decreases bioavailable nitric oxide by a mechanism involving glutathione peroxidase. *J Biol Chem* 1997;272:17012-17017.
- 92 Stuhlinger Mc, Tsao PS, Her JH, Kimono M, Ballnt RF, Cooke JP. Homocysteine impairs the nitric oxide synthase pathway-role of asymmetric dimethylarginine. *Circulation* 2001; 104 (21):2569-2575.
- 93 Woo CWH, Cheung F, Chan VWH, Show YL. Homocysteine stimulates inducible nitric oxide synthase expression in macrophages: Antagonizing effect of ginkgolides and bilobalide. *Molecular and Cellular Biochemistry* 2003; 243(1-2):37-47.
- 94 Poddar R, Sivasubramanian N, DiBello PM, Robinson K, Jacobsen DW. Homocysteine induces expression and secretion of monocyte chemoattractant protein-1 and interleukin-8 in human aortic endothelial cells-implications for vascular disease. *Circulation* 2001;103(22):2717-23.
- 95 Pruefer D, Scalia R, Lefer AM. Homocysteine provokes leukocyte-endothelium interaction by downregulation of nitric oxide. *Gen Pharmacol* 1999;33:487-498.
- 96 Li H, Lewis A, Brodsky S, Rieger R, Iden C, Goligorsky MS. Homocysteine induces 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in vascular endothelial cells - A mechanism for development of atherosclerosis?. *Circulation* 2002; 105 (9):1037-1043.
- 97 Outinen PA, Sood SK, Pfeifer SI, et al. Homocysteine-induced endoplasmatic reticulum stress and growth arrest leads to specific changes in gene expression in human endothelial cells. *Blood* 1999;94:959-967.
- 98 Andreassi MG, Botto N, Cocí F, Battaglia D, Antonioli E, Masetti S, et al. Methylenetetrahydrofolate reductase gene C677T polymorphism, homocysteine, vitamin B12, and DNA damage in coronary artery disease. *Human Genetics* 2003; 112(2):171.
- 99 Cai Y, Zhang C, Nawa T, et al. Homocysteine-responsive ATF3 gene expression in human vascular endothelial cells: Activation of the c-jun NH2-terminal kinase and promoter response element. *Blood* 2000;96:2140-2148.
- 100 Malinow MR, Nieto FJ, Szklo M, et al. Carotid artery intimal-medial wall thickening and plasma homocysteine in asymptomatic adults. The atherosclerosis risk in communities study. *Circulation* 1993;87:1107-1113.
- 101 Smilde TJ, van den Bergmotel FW, Borres GH, et al. Carotid and femoral artery wall thickness in patients at risk for cardiovascular disease, with special emphasis on hyperhomocysteinemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1958-1963.
- 102 Maquillan BM, Beilby JP, Nidorf M, et al. Hyperhomocysteinemia but not the C677T mutation of methylenetetrahydrofolate reductase is an independent risk determinant of carotid wall thickening. *Circulation* 1999;99:2383-2388.
- 103 Tsai JC, Perrilla MA, Yoshizumi M, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci* 1994;91:6369-6373.
- 104 Nishio E, Watanabe Y. Homocysteine is a modulator of platelet derived growth factor action in vascular smooth muscle cells: a possible role for hydrogen peroxide. *Br J Pharmacol* 1997;122:269-274.
- 105 Dalton ML, Gadson PF, Wrenn RW, Rosenquist TH. Homocysteine signal cascade: production of phospholipids, activation of protein kinase C, and the induction of c-fos and c-myc in smooth muscle cells. *FASEB J* 1997;11:703-711.

- 106 Arcaro G, Fava C, Dagradi R, et al. Acute hyperhomocysteinemia induces a reduction in arterial distensibility and compliance. *J Hypertens* 2000;18 (suppl 2):S198.
- 107 Rolland PH, Friggi A, Barlatier A, et al. Hyperhomocysteinemia induced vascular damage in the minipig: Captopril-hydrochlorothiazide combination prevents elastic alterations. *Circulation* 1995;91:1161-1174.
- 108 Upchurch GR, Welch GN, Fabian AJ, et al. *Op. cit.*
- 109 Safar ME, London GM. The arterial system in human hipertensión. En: Swales JD, editor London, Blackwell Scientific Publications; 1994:85-102.
- 110 Lentz SR, Sadler JE. Inhibition of thrombomodulin surface expression and protein C activation by the thrombogenic agent homocysteine. *J Clin Invest* 1991;88:1906-1914.
- 111 Harper PC, Zhang X, Borth W. Homocysteine and hemostasis: Pathogenic mechanisms predisposing to thrombosis. *J Nutr* 1996;126 (4 suppl):1285S-1289S.
- 112 Midorikawa S, Sanad H, Hashimoto S, Watanabe T. Enhancement by homocysteine of plasminogen activator inhibitor-1 gene expression and secretion from vascular endothelial and smooth muscle cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 272:182-185.
- 113 Khajuria A, Houston DS. Induction of monocyte tissue factor expression by homocysteine: a possible mechanism for thrombosis. *Blood* 2000;96:966-972.
- 114 Durand P, Lussier-Cacan S, Blache D. Acute methionine load induced hyperhomocysteinemia enhances platelet aggregation, thromboxane biosynthesis, and macrophage-derived tissue factor activity in rats. *FASEB J* 1997;11:1157-1168.
- 115 Anderson JL, Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE, Pearson RR. *Op. cit.*
- 116 DeBree A, Verschuren WMM, Kromhout D, Kluijtmans LAJ, Blom HJ. *Pharmacological Reviews* 2002; 54(4):599-618.
- 117 Soinio M, Mamiemi J, Laakso M, et al. *Op. cit.*
- 118 Stubbs PJ, Aiobaidi MK, Conroy RM, Collinson PO, Graham IM, Noble MIM. Effect of plasma homocysteine concentration on early and late events in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 102(6):605-610.
- 119 Retterstol L, Paus B, Bohn M, Bakken A, Erikssen J, Malinow MR, et al. Plasma total homocysteine levels and prognosis in patients with previous premature myocardial infarction: a 10 year follow up study. *Journal of Internal Medicine* 2003;253(3):284-292.
- 120 Schnyder G, Flammer Y, Roffi M, Pin R, Hess OM. Plasma homocysteine levels and late outcome after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2002;40(10):1769-1776.
- 121 Tsai MY, Garg U, Key NS, et al. Molecular and biochemical approaches in the identification of heterozygotes for homocystinuria. *Atherosclerosis* 1996;122:69-77.
- 122 Stein JH, Mc Bride PE. Hyperhomocysteinemia and atherosclerotic vascular disease. *Arch Intern Med* 1998; 158: 1301-1306.
- 123 Genest J, Jr. Hyperhomocysteinemia reduction as prevention for CVD: rationale and regimens. Paper present at: American Heart Association 71 st Scientific Sessions; 1998; November 8-11; Disponible en: Medscape.com/medscape/CNO/1998/AHA/11_08/gene.06/gene.06.html. Consultado: February 22, 1988.
- 124 Hill DM, Jonson LJ, Burns PJ, Neale AM, Harmening DM, Kenney AC. Effects of temperature on stability of blood homocysteine in collection tubes containing 3-deazaadenosine. *Clin Chem* 2000;48:2017-2022.
- 125 Garcon D, Barlatier A, Charpiot P, et al. The homocysteinemia vascular risk factor. Methodologies and application to a clinical case. Laboratoire de Chimie Biologique, Marseille, France: INSERM U278 Faculté de Pharmacie; 1999
- 126 Van der Griend R, Haas FJ, Duran M, et al. Methionine loading test is necessary for detection of hyperhomocysteinemia. *J Lab Clin Med* 1998;132(1):67-72.
- 127 Frantzen F, Faaren AL, Alfheim I, Nordhei AK. Enzyme conversion immunoassay for determining total homocysteine in plasma or serum. *Clin Chem* 1998;44:311-316.

- 128 Tripodi A, Chantarangkul V, Lombardi R, Leccchi A, Mannucci PM, Cattaneo M. Multicenter study of homocysteine measurement-performance characteristics of different methods, influence of standards on interlaboratory agreement of results. *Thromb Haemost* 2001;85:291-295.
- 129 Bostom AG, Gohh RY, Beaulieu AJ, et al. Treatment of hyperhomocysteinemia in renal transplant recipients: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 1997;127:1089-1092.
- 130 Woodside JV, Yamell JW, McMaster D, et al. Effect of B-group vitamins and antioxidant vitamins on hyperhomocysteinemia: a double blind, randomized, Factorial design, controlled trial. *Am J Clin Nutr* 1998;67:858-866
- 131 Homocysteine Lowering Trialists' Collaboration. Lowering blood homocysteine with folic acid based supplements: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 1998;316:894-898
- 132 Jeffrey A, Ross E, Coxson PG, Rosenberg I, et al. Cost-effectiveness of vitamin therapy to lower plasma homocysteine levels for the prevention of coronary heart disease. Effect of grain fortification and beyond. *JAMA* 2001;286:936-943.
- 133 Bassus S, Mahnel R, Scholtz T, et al. Effect of dealcoholized beer (Bitburger Drive) consumption on hemostasis in humans. *Alcohol Clin Exp Res* 2004; 28:786-791.
- 134 Liem A, et al. Secondary prevention with folic acid: effects on clinical outcomes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2105-13.

13

Proteína C reactiva: factor de riesgo y marcador inflamatorio

Guillermo Blanco López

INTRODUCCIÓN

La inflamación está presente en cada una de las fases de la aterogénesis y en el desarrollo de la aterotrombosis arterial, sea coronaria, periférica o cerebral.

Es una respuesta protectora del tejido conectivo vascular ante las agresiones corporales, incluyendo la infección. La respuesta inflamatoria está asociada con aumento de la permeabilidad vascular, reclutamiento de células inflamatorias (macrófagos, linfocitos, etc) y liberación de mediadores inflamatorios y citoquinas por estas células.

Dentro de los mediadores inflamatorios se incluyen aminas vasoactivas, prostanoïdes. La tabla 1 muestra algu-

nas de las proteínas de fase aguda más importantes.^{1, 2}

Citoquinas derivadas de macrófago como la interleuquina 1 (IL-1) y el factor alfa de necrosis tumoral son las responsables de la respuesta primaria en la fase aguda e inducen a su vez la expresión de otras citoquinas como la interleuquina b (IL-6), capaz de modificar el programa de síntesis de ciertas proteínas a nivel hepático y producir una familia de proteínas denominadas reactivantes de fase aguda, las cuales circulan por el torrente sanguíneo. De esta manera la inflamación local vascular puede tener una expresión a nivel periférico y ser detectada en el plasma.

Por esta acción la IL-6 es denominada por algunos autores como la citoquina mensajera.³

Médico internista, cardiólogo y hemodinamista

Inhibidores de proteasa	Alfa 1 antitripsina Antiquimotripsina	Inter Alfa-antitripsina
Proteínas de coagulación	Fibrinógeno Protrombina Factor VIII Plasminógeno	
Proteínas del complemento	C1s, C2, C3, C4, C5 Factor B Inhibidor de C1 esterasa Plasminógeno	Properdín
Proteínas transportadoras	Haptoglobina Hemopexina Ceruloplasmina	
Misceláneas	Proteína C Reactiva Proteína amiloide A sérica Fibronectina Glicoproteína 1-ácida	Albúmina Pre-albúmina Lipoproteína de alta y baja densidad

Tabla 1. Proteínas de fase aguda más importantes

La velocidad de sedimentación globular (VSG) es un índice de respuesta aguda inflamatoria y refleja principalmente la concentración de fibrinógeno, α -globulinas pero también la expresión de otras inmunoglobulinas que no son reactivantes de fase aguda; por lo tanto, no es específica en este sentido. Todas estas proteínas tienen vida media de días a semanas y pueden existir discordancias del tiempo transcurrido entre los eventos inflamatorios y las manifestaciones clínicas en relación con las variaciones en la sedimentación globular.

Existe además influencia de otros factores sobre la VSG, tales como variación diurna, anemia, ingesta de alimentos y la morfología de los eritrocitos.^{4, 5}

ESTRUCTURA DE LA PCR

La Proteína C Reactiva (PCR) es una proteína reactante de fase aguda; es decir, se libera en el organismo en respuesta a lesión aguda, infección u otros estímulos inflamatorios.

Fue descubierta por Tillet y Francés en 1930 y su nombre se deriva de que reacciona con el polisacárido C somático del *Streptococcus pneumoniae*.⁶

Pertenece a la familia de las pentraxinas, así llamadas porque poseen cinco subunidades idénticas, codificadas por un simple gen en el cromosoma 1, el cual se asocia a una estructura estable pentamérica, cíclica y de simetría radial, similar a un disco. Está conformada por 5 protómeros de 24 kD y 206 aminoácidos.

dos, los cuales se unen mediante enlaces no covalentes, y posee la capacidad de unirse a diversas sustancias, tales como la fosfocolina, la cromatina, ciertas histonas, la fibronectina y las ribonucleoproteínas.⁷⁻¹¹

En presencia de calcio, la PCR, específicamente, se une a la fosfocolina, que le ofrece un papel defensivo del huésped, debido a que la fosfocolina es encontrada en polisacáridos microbianos, activándose el factor inflamatorio derivado de plaquetas y los polimorfonucleares. La PCR está ligada con la activación de las vías clásicas del complemento y con ligandinas opsonizadas para la fagocitosis.

La PCR es exclusivamente sintetizada en el hígado y secretada en grandes

concentraciones dentro de las 6 horas siguientes a un estímulo inflamatorio agudo. Los niveles plasmáticos pueden duplicarse cada 8 horas, obteniéndose picos máximos después de aproximadamente 50 horas. Después de un tratamiento efectivo o al dejar de existir el estímulo inflamatorio, los niveles plasmáticos pueden disminuir rápidamente en unas 5 a 7 horas. La única condición que interfiere con la respuesta normal de la PCR es el severo daño hepatocelular.²

UTILIDAD CLÍNICA DE LA PCR

La elevación en la PCR está asociada comúnmente con enfermedades reumáticas. (ver Tabla 2).

Infecciones	
Hipersensibilidad de complicaciones de infecciones	Fiebre reumática Eritema nodoso leproso
Enfermedad inflamatoria	Artritis reumatoide Artritis juvenil crónica Espondilitis anquilosante Artritis psoriática Vasculitis sistémica Polimialgia reumática Enfermedad de Reiter Enfermedad de Crohn Fiebre familiar mediterránea
Rechazo a injertos	Transplante renal
Neoplasias	Linfoma Sarcoma
Necrosis	Infarto de miocardio Embolización tumoral Pancreatitis aguda
Trauma	Quemaduras Fracturas

Tabla 2. Utilidad clínica de la PCR

Existen aspectos aún desconocidos en referencia al hecho que la PCR no se eleva o lo hace en menor grado en algunas enfermedades reumáticas o inflamatorias, a pesar de presentar éstas un compromiso avanzado, severo y con características similares a las enumeradas en la tabla 2. Entre las enfermedades reumáticas o inflamatorias con escasa respuesta de la PCR – AS se encuentran lupus eritematoso sistémico, esclerosis sistémica, dermatomiositis, colitis ulcerativa, leucemia, enfermedad de injerto contra huésped.^{1, 3}

En general, la PCR es similar a la VSG, pero no es afectada por anemia, policitemia, insuficiencia cardíaca congestiva, hipergamaglobulinemia. Tiene su mayor utilidad como marcador de actividad en enfermedades reumáticas. En este tipo de enfermedades su elevación es más precoz (se inicia en 4-6 horas) que la de la VSG y sus niveles disminuyen mucho más rápidamente como respuesta satisfactoria al tratamiento médico (p. ej. al uso de esteroides o salicilatos).¹²

Necrosis tisular

En enfermedades relacionadas con necrosis o daño tisular, como el infarto agudo del miocardio, la PCR aparece dentro de las primeras 24 a 48 horas, iniciando su descenso después de tres días y retornando a valores normales en 1 a 2 semanas.

Enfermedades infecciosas

En relación a enfermedades infecciosas debemos considerar que niveles eleva-

dos en la PCR no son específicos, pero pueden ser de utilidad en el diagnóstico diferencial entre infecciones virales y bacterianas. Niveles elevados de PCR (> 100 mg/L) están más relacionados con infecciones bacterianas que con infecciones virales. Valores normales o levemente elevados descartarían la presencia de una infección bacteriana grave. Sin embargo, valores intermedios (10-50 mg/L), pueden verse en ambos tipos de infecciones.

Además de su utilidad en el diagnóstico de las enfermedades infecciosas, los niveles de la PCR pueden servir como marcador de respuesta al tratamiento farmacológico o a la presencia de infecciones recurrentes.

En algunas patologías como el lupus eritematoso sistémico o la leucemia, los niveles de PCR no se elevan de manera importante, y niveles plasmáticos elevados están relacionados con la presencia de infecciones concomitantes.^{2, 13}

Otras situaciones clínicas

Los niveles de PCR pueden elevarse como indicador de rechazo en trasplantes de órganos, especialmente en trasplantes renales y de médula ósea.

Normalmente la PCR, se eleva después de una cirugía. Los niveles se elevan en 4 a 6 horas, adquieren un pico máximo en 48 a 72 horas y luego disminuyen a partir del tercer día de postoperatorio. Niveles elevados después de este lap-

so de tiempo están relacionados con algún tipo de complicaciones, por ejemplo embolismo pulmonar, infecciones, etc. En este sentido, es un marcador más sensible que la VSG, la temperatura, la leucocitosis o la frecuencia cardíaca.¹³

NIVELES NORMALES DE LA PCR

La concentración media normal de la PCR es 0,8 mg/L, con 90% de individuos sanos con niveles menores de 3 mg/L y 99% de individuos sanos con niveles menores de 12 mg/L. Niveles superiores son anormales e indican alguna enfermedad orgánica.¹² Durante el embarazo el valor normal es < 20 mg/L.

En su inicio, la utilidad clínica de la prueba de la proteína C reactiva era de carácter cualitativo; en la década de los 70 se desarrolló la tecnología laboratorial para ser cuantificada. Métodos modernos como el inmunoanálisis y la quimioluminiscencia permiten la detección de pequeñísimas cantidades de proteína C reactiva, por lo cual se les denomina ultrasensibles o hipersensibles. Mediante estas técnicas se pueden detectar valores mínimos de -0,1 mg/L, lo cual ha permitido su uso como marcador inflamatorio sistémico vascular, especialmente en la inestabilización de la placa aterosclerótica.¹⁴⁻¹⁷

PCR – AS Y ATEROSCLEROSIS

El desarrollo reciente de la **PCR de Alta Sensibilidad (PCR – AS)** llevó a los in-

vestigadores a incrementar los estudios clínicos en referencia a su utilidad como un importante marcador de inflamación sistémica, incluyendo la inflamación presente en las paredes arteriales comprometidas en el proceso de aterosclerosis, ruptura de placa ateromatosa y desarrollo de eventos clínicos relacionados con aterotrombosis.

Como mencionamos previamente, los macrófagos participan en la liberación inicial de sustancias reactantes de la fase aguda inflamatoria, como la IL-1, factor alfa de necrosis tumoral, la IL-6 y otras citoquinas. Muchos son los estímulos desencadenantes de la liberación de estas sustancias y a nivel vascular el endotelio y la célula muscular juegan un importante papel.

Formación de placa ateromatosa, un proceso netamente inflamatorio

Desde el punto de vista histológico y fisiológico, el colesterol total y los triglicéridos son indispensables en muchas funciones de nuestro organismo. Estos son transportados por moléculas denominadas lipoproteínas.

El desarrollo de la aterogénesis se inicia por los altos niveles sanguíneos de ciertas lipoproteínas que tienen la facultad de atravesar el endotelio vascular, ser modificadas en la pared del vaso e iniciar un proceso inflamatorio que finaliza en la formación de la estría grasa y, posteriormente, de la verdadera placa ateromatosa (Figura 1).

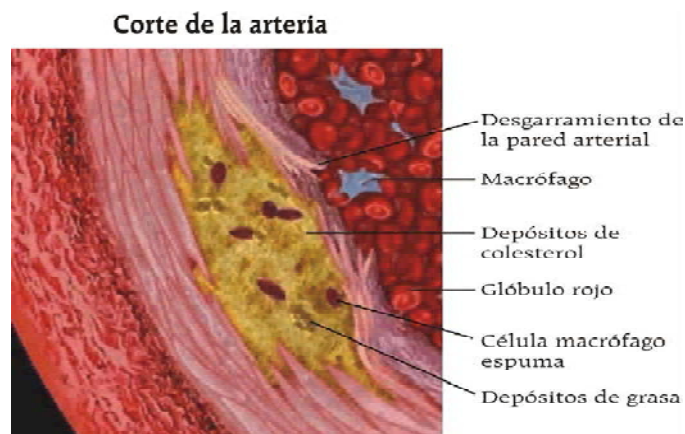


Figura 1

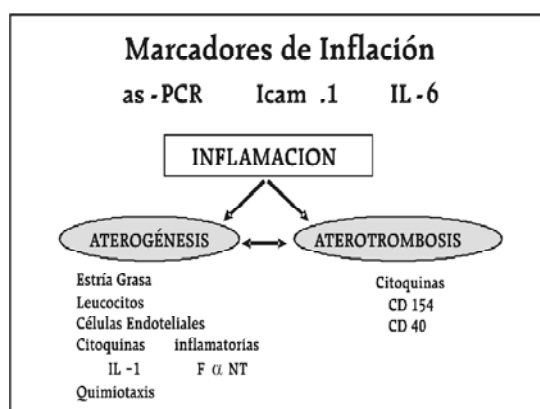


Figura 2

En otros tejidos, el proceso inflamatorio normal de defensa colabora con la cicatrización y normalización del tejido afectado, hecho éste que no sucede a nivel vascular, en donde el proceso inflamatorio puede colaborar con el crecimiento progresivo y finalmente con la ruptura de la placa.¹⁸

Niveles circulantes plasmáticos altos de lipoproteínas de baja densidad (LDL-col), lipoproteína-a y lipoproteínas pequeñas de baja densidad, favorecen el paso

de éstas a través del endotelio hacia la subíntima. Allí son modificadas por procesos de oxidación y glicosilación, transformándose en moléculas "extrañas" y codificadas a nivel tisular como potencialmente nocivas; por lo tanto, desencadenan una respuesta inflamatoria normal ante el daño presente (Figura 2). Dicha respuesta incluye el reclutamiento de células de defensa, especialmente los monocitos, que tienen la capacidad de cruzar el endotelio y así cumplir su función protectora.^{19, 20}

Los monocitos son madurados y transformados en macrófagos, los cuales, por la presencia de receptores en sus membranas, detectan y capturan al LDL-col modificado y lo depositan en su interior por fagocitosis.

Histológicamente, el macrófago cargado de partículas de LDL-COL tiene aspecto de espuma por lo que se le denomina célula espumosa (foam cell).

Por acción del LDL oxidado dentro del macrófago, éste puede sufrir lisis, liberando sustancias líticas al intersticio y desencadenar un proceso inflamatorio local.²¹ Igualmente liberan IL-1 y factor alfa de necrosis tumoral, denominados citoquinas proinflamatorias primarias, las cuales inducen la expresión de IL-6 (citoquina mensajera), que modifica la síntesis proteica a nivel hepático, sintetizando algunas proteínas denominadas reactantes de fase aguda como la PCR y el ICAM-1, las

cuales son liberadas a la circulación sistémica y pueden ser detectadas y cuantificadas por técnicas de laboratorio. Resumiendo, estas proteínas pueden expresar a nivel sistémico un proceso inflamatorio local que se desarrolla en la pared vascular, por lo cual son denominadas marcadores inflamatorios (Figura 3).²²⁻²⁶

Un aspecto fundamental es determinar si estas sustancias de fase aguda son marcadores del proceso inflamatorio existente o son efectores y colaboran en la severidad del proceso. Estudios de investigación han analizado tres de estos marcadores y demostraron que la proteína C reactiva es capaz de activar la cascada del complemento y, por lo tanto, perpetuar o aumentar la respuesta inflamatoria existente. Igualmente es conocido cómo el fibrinógeno es capaz de activar el proceso de coagulación y, por lo tanto, colaborar en el proceso de aterotrombosis que precede a un even-

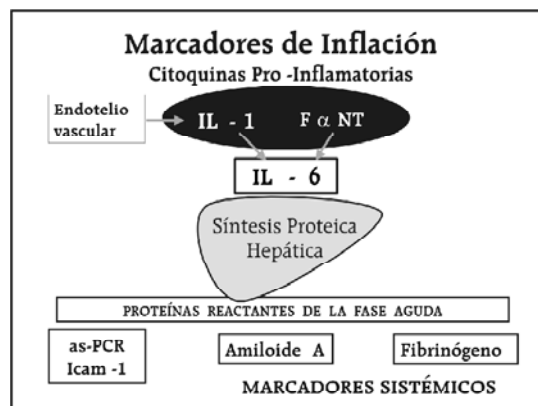


Figura 3

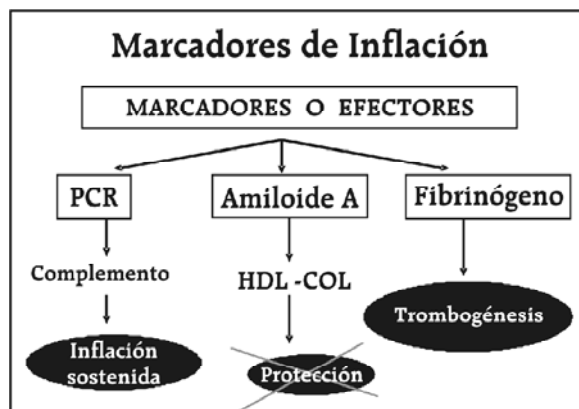


Figura 4

to cardiovascular agudo. Por otra parte, el amiloide A tiene la capacidad de actuar sobre el HDL colesterol, modificando y disminuyendo su capacidad de protección y, por lo tanto, favorece la incidencia de eventos cardiovasculares (figura 4)^{3, 27}

MARCADORES INFLAMATORIOS: DE LA INVESTIGACIÓN A LA PRÁCTICA CLÍNICA

La Asociación Americana de Cardiología convocó, en 1998, a la V Conferencia de Prevención para evaluar las estrategias en la identificación de pacientes de alto riesgo para el inicio de prevención primaria. Dentro de estas estrategias se encontraba la medición de marcadores inflamatorios. Al final de la reunión se concluyó que dichos marcadores, en ese momento, no estaban lo suficientemente sustentados para ser aplicados de rutina en la eva-

luación de pacientes de alto riesgo. Dicha conclusión se basó en tres aspectos fundamentales:

- Ausencia de medidas de estandarización
- Falta de evidencia en estudios epidemiológicos prospectivos, controlados
- Falta de evidencia de que los nuevos marcadores inflamatorios acrecentaran predicción de riesgo en relación a los factores de riesgo ya conocidos

Las guías de manejo del Tercer Panel del Programa Nacional de Educación en el Tratamiento del Colesterol (ATP III),⁷³ consideró que estos marcadores inflamatorios podrían ser usados como factores de riesgo opcionales para estimar el riesgo absoluto en cada uno de los pacientes.

A partir de entonces, múltiples reportes científicos han relacionado los marcadores inflamatorios como factores de

riesgo en la enfermedad cardiovascular, especialmente su utilidad en el síndrome coronario agudo y la intervención coronaria. Igualmente se publicaron diversos estudios relacionando los marcadores inflamatorios, en especial la proteína C reactiva, con la intervención farmacológica.

En Marzo del 2002, en Atlanta, la Asociación Americana de Cardiología (AHA), realizó el primer consenso sobre marcadores inflamatorios y enfermedad cardiovascular, haciendo énfasis en su aplicación clínica y en las prácticas de salud pública. Dicho reporte fue publicado en el año 2003.⁵

Para la aceptación epidemiológica en la detección e identificación de un factor de riesgo y su uso clínico rutinario, deben llenarse algunos requisitos fundamentales desde el punto de vista clínico-laboratorial. Estos incluyen:

1. Capacidad para estandarizar la prueba y controlar la variabilidad de la medida
2. Asociación con objetivos clínicos en la enfermedad cardiovascular en estudios observacionales y ensayos clínicos
3. Presencia de valores normales en la población en general para guiar la interpretación de resultados
4. Capacidad para ofrecer predicción adicional a los factores de riesgo ya establecidos
5. Generalización de los resultados a varios grupos poblacionales.

6. Costos aceptables de las pruebas, con buena relación costo-beneficio.

Analizado individualmente cada uno de los marcadores inflamatorios detectados laboratorialmente, la proteína C reactiva de alta sensibilidad es la que más se acerca a cumplir estas características y, por lo tanto, la más aceptable para la práctica clínica.⁵

EVIDENCIA CLÍNICA

Prevención primaria y secundaria

Varios estudios epidemiológicos prospectivos han documentado la asociación entre marcadores inflamatorios tales como recuento de leucocitos y fibrinógeno, y enfermedad cardiovascular.^{28, 29}

Nuevos estudios han demostrado que otros factores de inflamación, como la proteína C reactiva de alta sensibilidad, además de ser útiles en la práctica clínica, sustentan la asociación entre marcadores de inflamación y enfermedad cardiovascular.^{30, 31}

El AFCAPS/TexCAPS (Estudio de Prevención de Aterosclerosis Coronaria de la Fuerza Aérea de Texas), en su subestudio de proteína C reactiva, analizó el efecto de la terapia con estatinas en la prevención primaria de eventos coronarios agudos, en personas con PCR elevada pero sin hiperlipidemia. Se estudiaron 5.742 pacientes durante 5.2 años y se comparó el uso de lovastatina (20-40 mg/día) con el de placebo. Fue efectiva en la reducción de

eventos cardíacos entre personas con proteína C reactiva elevada pero bajos niveles de lípidos. La muestra fue aleatorizada en cuatro grupos: 1) LDL-colesterol bajo ($< 149,1$ mg/dL) y PCR baja ($< 0,16$ mg/dl); 2) LDL-colesterol bajo y PCR alta; 3) LDL-colesterol alto y PCR baja; 4) LDL-colesterol alto y PCR alto.

Los resultados demostraron que el grupo lovastatina redujo la proteína C reactiva en 14,8% ($p < 0,001$); presentó una reducción de los eventos coronarios (IAM fatal o no fatal, angina inestable, muerte súbita cardiovascular) en los pacientes con proteína C reactiva alta, incluyendo aquellos con niveles de HDL-colesterol bajos. En el grupo con LDL-col bajos y PCR alta se presentaron 22 eventos en 718 pacientes en el grupo lovastatina vs 37 en 710 pacientes en el grupo placebo (RR=0,58; 95% CI 0,34-0,98). El número de pacientes a tratar en el grupo con HDL-col bajo y PCR alta para prevenir un evento en 5 años fue de 43 ($p=0,02$). La lovastatina no fue efectiva en el grupo con LDL-col bajo y proteína C reactiva baja. El estudio concluye que la lovastatina fue capaz de disminuir los eventos cardiovasculares en los pacientes con proteína C reactiva elevada, aún en aquellos con niveles de lípidos bajos.³²

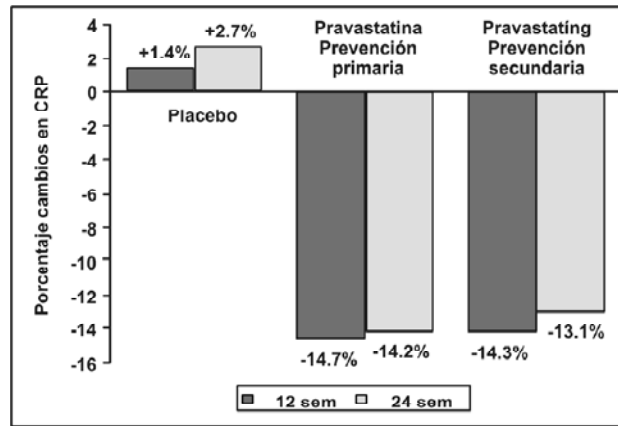
El estudio PRINCE (efecto del tratamiento con estatina sobre los niveles de proteína C reactiva como marcador de inflamación) tenía como ob-

jetivo determinar el efecto de la pravastatina sobre el proceso inflamatorio vascular, medido por los niveles de PCR y si este efecto era independiente o no de los cambios en el LDL-colesterol.

Se estudiaron 1.702 pacientes sin historia de enfermedad cardiovascular (prevención primaria) y 1.182 pacientes con enfermedad cardiovascular conocida (prevención secundaria). Los grupos recibieron 40 mg de lovastatina vs placebo en los dos grupos y fueron seguidos durante 24 semanas.

Los resultados demostraron que la pravastatina disminuyó los niveles de proteína C reactiva en un 16,9% ($p < 0,001$) a las 24 semanas en el grupo de prevención primaria. No existió asociación significativa entre la disminución de la PCR y los niveles de LDL colesterol.

En el grupo de prevención secundaria, la proteína C reactiva presentó una disminución de 14,3% a 12 semanas y 13,1% a 24 semanas ($p < 0,005$). El estudio concluye que la pravastatina fue efectiva en disminuir los niveles de proteína C reactiva, independientemente de los niveles de LDL-colesterol (figura 5). El autor habla en su conclusión del efecto antiinflamatorio de las estatinas, independientemente de su efecto sobre los niveles de lípidos.³³



Albert et al. JAMA 2001; 286:64-70.

Figura 5. Pravastatina e inflamación PCR (PRINCE): Resultados

Estos estudios motivaron la investigación del efecto antiinflamatorio de las estatinas en general, independientemente de su efecto sobre los niveles de lípidos existentes (efectos pleiotróficos).

El estudio ATOMIX evaluó el efecto de atorvastatina (10-40 mg) y bezafibrato (400 mg) en las concentraciones de PCR después de 6 y 12 meses de tratamiento en 103 pacientes con dislipidemia mixta. El número de factores de riesgo cardiovasculares presentes en un paciente dado fue asociado con los niveles basales de PCR. Después de 6 meses y un año, el tratamiento con atorvastatina fue asociado con una disminución significativa ($p < 0,001$) de 29 y 43% respectivamente, mientras los pacientes tratados con bezafibrato no mostraron reducciones significativas (de 2,3 y 14,6%, respectivamente ($p = 0,056$ y $0,005$ para las diferencias respectivas entre los dos brazos del tratamiento durante 6 meses y un año). El cambio en

los niveles de PCR después de un año estaba directamente relacionado con los niveles basales de PCR. El análisis de covarianza mostró que la PCR disminuyó directamente en el grupo tratado con atorvastatina, y este hecho no estuvo relacionado con las reducciones de colesterol total y LDL-colesterol. Sin embargo, sí hubo una relación directa con los cambios en los niveles de triglicéridos ($r = 0,28$, $p = 0,047$) y una relación inversa con los cambios en el HDL-colesterol ($r = -0,28$, $p = 0,045$). Un modelo que incluyó valores basales de PCR y efectos del tratamiento mostró que el uso de la atorvastatina fue un predictor significativo del cambio en los niveles de PCR en el tiempo ($B = 0,82$, $p = 0,023$). Estos resultados sugieren un potencial beneficio adicional antiaterosclerótico de la atorvastatina en pacientes en riesgo de enfermedad cardiovascular.³⁴

En un estudio prospectivo, I Jialal y colaboradores estudiaron el efecto de inhi-

bidores de la hidroximetil glutaril coenzima A (estatinas), simvastatina (20 mg/día), pravastatina (40 mg/día) y atorvastatina (10 mg/día) en los niveles de PCR-as en un estudio cruzado, aleatorizado, doble ciego, de 22 pacientes con dislipidemia mixta (LDL-colesterol > 130 mg/dL y triglicéridos de 200 a 600 mg/dL).

Después de 6 semanas de una dieta paso 1 de la American Heart Association, fueron tomadas muestras iniciales, en ayunas y después de 6 semanas de tratamiento con cada grupo. Los niveles de PCR-as disminuyeron significativamente después del tratamiento comparados con los niveles iniciales de PCR-as en los tres grupos (valores promedio: iniciales, 2,6 mg/L; atorvastatina, 1,7 mg/L; sinvastatina 1,7 mg/L; y pravastatina 1,9 mg/L; $p < 0,25$). Las reducciones obtenidas con las tres estatinas fueron similares. Además, no hubo efectos significativos con los niveles plasmáticos de interleuquina-6 o receptores solubles de interleuquina-6. No hubo relación entre las reducciones de LDL-colesterol y PCR-as.³⁵

Por lo tanto, los autores concluyen que la pravastatina, la sinvastatina y la atorvastatina disminuyen significativamente los niveles de PCR-as. Estos datos apoyan el efecto antiinflamatorio de estos medicamentos.

Evidencia clínica en síndromes coronarios agudos

La evidencia de que la aterosclerosis es morfológicamente una enfermedad infla-

matoria, se derivó inicialmente de estudios en modelos animales. En fases muy tempranas, después del inicio de dietas aterogénicas en animales, se demostró cómo los monocitos se adhieren a la superficie del endotelio en sitios que posteriormente evolucionan a la formación de una verdadera placa ateromatosa.³⁶⁻³⁸

Además de su papel en la aterogénesis, la inflamación participa activamente en las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis. Por ejemplo, los niveles circulantes de marcadores inflamatorios, tales como la proteína C reactiva y el amiloide A, son más altos en pacientes con angina inestable que en aquellos con angina estable. Más aún, niveles persistentemente elevados de proteína C reactiva en pacientes con angina inestable, son predictores de riesgo de isquemia severa e infarto agudo del miocardio. Estas observaciones concluyen que la ruptura de la placa ateromatosa que precede a los síndromes coronarios agudos aumenta y perpetua el proceso inflamatorio local vascular, el cual puede expresarse sistémicamente con el aumento en los niveles de marcadores inflamatorios, que pueden ser detectados por exámenes de laboratorio.³⁹⁻⁴⁴

Morrow y colaboradores, en el estudio TIMI II, estudiaron un subgrupo de pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable e infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST) en quienes se midieron niveles séricos de troponina y proteína C reactiva y se compararon como factores para estratificar el riesgo de mortalidad cardio-

vascular. Ambos marcadores fueron medidos en 437 pacientes dentro de las primeras 6 horas del inicio del síndrome coronario agudo. Cerca del 20% de los pacientes tenían troponina negativa y niveles elevados de proteína C reactiva ($> 1,55$). Los resultados demostraron que la mortalidad total a 14 días fue mayor en el grupo con PCR alta, aún con niveles negativos de troponina (5,6% vs 0,3%; $p=0,006$). La mortalidad fue mucho mayor en el grupo de pacientes con troponina positiva y PCR alta, comparado al grupo con ambos marcadores normales (9,1% vs 0,4%). Los autores concluyen que los niveles altos de troponina ofrecen un valor pronóstico negativo en los pacientes con síndromes coronarios agudos, pero pacientes con troponina negativa pueden tener pronóstico negativo, especialmente aquellos con niveles de proteína C reactiva elevados (figura 6).⁴⁵

En otro estudio se demostró la relación entre valores de PCR-as y muerte súbita de origen coronario. Éste fue el primer trabajo que relacionó las características post-mortem de la placa ateromatosa y los niveles de PCR-as y se compararon al grupo control de muertes no coronarias. Se realizaron 302 autopsias de hombres y mujeres sin condiciones inflamatorias diferentes a enfermedad aterosclerótica y se midieron los niveles de PCR-as. Hubo 73 muertes súbitas atribuidas a aterotrombosis coronaria; los resultados demostraron que los niveles de PCR-AS fueron de 3,2 g/mL en ruptura aguda, 2,9 g/mL en erosión de placa, 2,5 g/mL en placa estable y 1,4 g/mL en los pacientes controles. Los niveles de PCR-as fueron mucho más altos en ruptura de placa ($p<0,0001$), erosión ($p = 0,005$) y placa estable ($p = 0,0003$), comparados al gru-

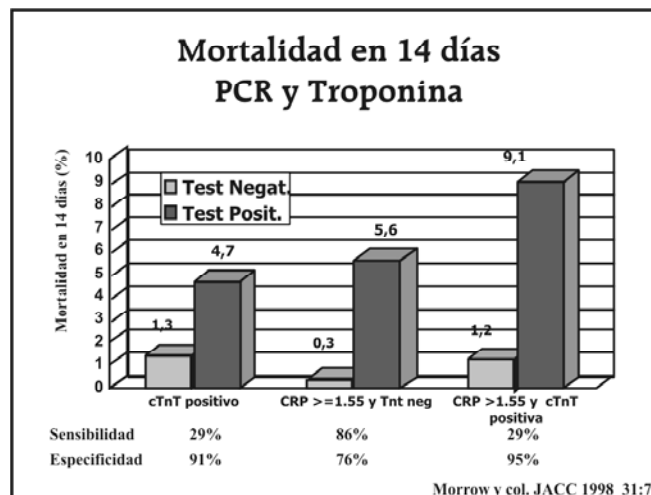


Figura 6

po control. El de PCR-as fue un valor pronóstico independiente de edad, sexo, tabaquismo e índice de masa corporal. Desde el punto de vista histológico, la actividad de los macrófagos y del núcleo lipídico en la placa fue significativamente mayor en los casos con PCR-as elevados, comparados con aquellos que presentaban proteína C reactiva baja ($p=0,0001$); igualmente se encontró relación entre niveles de PCR-as elevados con presencia de capa fibrosa delgada en el ateroma ($p<0,0001$).⁴⁶

Ridker y colaboradores estudiaron el valor de la proteína C reactiva y otros marcadores de inflamación en mujeres con enfermedad cardiovascular. Los resultados demostraron que de los doce marcadores inflamatorios medidos, la PCR-as es el más fuerte predictor de riesgo de eventos cardiovasculares. La predicción de riesgo fue mucho mejor en el grupo en que se realizaron marcadores inflamatorios y niveles de lípidos que en aquellos pacientes con medidas de lípidos solamente ($p<0,001$). Los niveles de PCR-as y el amiloide A sérico fueron predictores de riesgo significativos aún en pacientes con niveles de LDL-colesterol normal.⁴⁷

Buffón y colaboradores estudiaron la relación entre marcadores inflamatorios PCR-as y mieloperoxidasa, medidos en el seno coronario y a nivel venoso sistémico en pacientes con angina inestable, angina estable crónica, angina variante, en pacientes con enfermedad de la coronaria izquierda, comparando con pacientes que tenían compromiso de la

coronaria derecha. Los resultados mostraron los niveles de PCR similares en los pacientes con angina inestable y enfermedad de la coronaria izquierda (6,5 mg/L) comparados con aquellos con angina inestable y lesión de la coronaria derecha (4,5 mg/L, $p=0,76$). Estos niveles fueron estadísticamente significativos; más altos, comparados con los pacientes con angina estable (2,1 mg/L), pacientes con angina variante (1,8 mg/L) y con el grupo control (1,2 mg/L, $p<0,01$). Además, se encontró una relación significativa entre los niveles de PCR y los de mieloperoxidasa derivada de neutrófilos.⁴⁸

En recientes estudios publicados, donde se involucraron 28.000 mujeres, Ridker y colaboradores demostraron que la proteína C reactiva es un mejor predictor de riesgo para eventos cardiovasculares que la lipoproteína de baja densidad (LDL). Este mismo estudio recomienda interpretar los niveles de PCR en conjunto con el perfil lipídico. La PCR es de mayor utilidad, particularmente en pacientes con niveles de colesterol LDL por debajo de 160 mg/dL, ya que el 77% de todos los eventos cardiovasculares sucedieron en las mujeres con niveles de LDL colesterol por debajo de este nivel.⁷² Por otra parte es importante resaltar que los pacientes con niveles de PCR-as elevados se benefician mucho más del uso de las estatinas, a pesar de que presenten niveles bajos de LDL-colesterol.⁵

Contradictoriamente, un metanálisis reciente, basado principalmente en el estudio epidemiológico prospectivo de

Reykjavik, con 18.569 participantes, en donde compararon la importancia de los marcadores inflamatorios en la predicción de enfermedad coronaria en dos grupos: 2.459 pacientes con enfermedad coronaria y 3.969 pacientes del grupo control (sin enfermedad coronaria), y el estudio de Danesh y colaboradores, en donde compararon grupos con PCR-as, velocidad de sedimentación eritrocitaria y el factor de von Willebrand, demostraron que las altas concentraciones de PCR-as fueron significativamente asociadas con el hábito de fumar ($P < 0,001$), alto índice de masa corporal ($P < 0,001$), concentración alta de triglicéridos ($P < 0,001$) y un bajo volumen espiratorio forzado en un segundo ($p < 0,001$). Con estos hallazgos se demostró que la proteína C reactiva se comporta como un predictor moderado de riesgo coronario, al

ser comparada con los niveles de colesterol o el hábito de fumar.⁴⁹

Proteína c reactiva e intervención coronaria

En un trabajo realizado por el Departamento de Cardiología de la Cleveland Clinic, Eric Topol y Stephen Ellis estudiaron pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea y estimaron el riesgo cardiovascular en relación a marcadores inflamatorios (PCR). Se estudiaron 727 pacientes consecutivos y se estimó la incidencia de mortalidad e infarto agudo del miocardio. Los resultados demostraron que la mortalidad y la incidencia de infarto fueron mucho mayores en los pacientes con PCR alta, comparados al grupo con PCR baja (14,2% vs. 3,9%; $p = 0,002$). Figura 7.⁵⁰

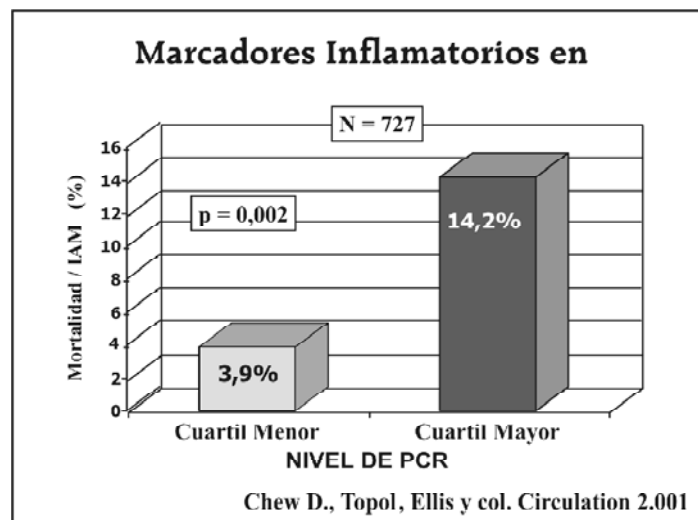


Figura 7

PROTEÍNA C REACTIVA Y MANEJO FARMACOLÓGICO

Estatinas

Diversos trabajos han demostrado la efectividad de las estatinas en reducir los niveles séricos de proteína C reactiva. En ellos han sido utilizadas lovastatina, pravastatina, simvastatina, atorvastatina, encontrándose en algunos disminución de los marcadores inflamatorios en relación directa con las dosis de las estatinas utilizadas e independientemente de los niveles de LDL colesterol alcanzados. Los estudios más importantes en prevención primaria y secundaria fueron descritos previamente.³³⁻³⁵

ácido acetil salicílico (ASA)

Ridker, Cushman y colaboradores, en un estudio aleatorizado, doble ciego, placebo controlado (Physicians' Health Study), estudiaron bajas dosis de ASA en la prevención del primer infarto del miocardio. Los resultados demostraron que el ASA fue más efectivo en el grupo con niveles de PCR elevados, lo cual indujo la hipótesis de que el beneficio cardiovascular del ASA en la prevención de eventos cardiovasculares no es únicamente por su efecto antiagregante plaquetario, sino por su efecto antiinflamatorio.⁵¹

Feldman y colaboradores estudiaron los efectos de bajas dosis de ASA sobre la PCR y el tromboxano sérico. Se realizó un estudio prospectivo en voluntarios

sanos y se midieron los niveles de PCR-as y tromboxano B-2. Fueron estudiados 57 hombres y mujeres, aleatorizados a placebo o a ASA en diferentes posologías: ASA 81 mg/día, 325 mg cada tercer día, 81 mg cada tercer día, 40 mg cada tercer día, administrados durante 31 días. Comparados con el grupo placebo, el tromboxano B-2 fue reducido en 100%, 90%, 84% y 78% respectivamente en cada grupo tratado con ASA. Los niveles de tromboxano B-2 retornaron a valores normales 14 días después de suspender el tratamiento. En este estudio los niveles de PCR no se modificaron significativamente en ninguno de estos grupos, lo cual sugiere que el efecto antiinflamatorio está relacionado con el uso de dosis mayores.⁵²

Estas conclusiones fueron corroboradas por Ikonmidis y colaboradores quienes estudiaron la reducción de citoquinas inflamatorias (proteína C reactiva, interleuquina 6 y factor estimulante de macrófagos) con altas dosis de ASA (300 mg/día) vs. placebo, en 40 pacientes con cuadro de angina estable y signos de isquemia demostrados en Holter de 48 horas. Los resultados demostraron que el grupo con ASA en altas dosis disminuyó significativamente ($p < 0,01$) estos marcadores inflamatorios en un tiempo de 6 semanas comparados al grupo control.^{53, 54}

Inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa

Recientes estudios han documentado que niveles elevados de PCR son disminuidos por inhibidores de glicoproteína

Niveles de PCR en pacientes con tirofiban y heparina (PRISM-PLUS)		
CRP (mg/dl)	Tirofiban + heparina (n=34)	Heparina (n=31)
6 horas	6,2 +/- 0,4	7,3 +/- 1,1
24 horas	7,9 +/- 1,6	8,1 +/- 2,2
Descontinuación de droga	10,7 +/- 1,7	11,8 +/- 1,8
24 horas después de descontinuar	15,9 +/- 2,7	31,8 +/- 6,1

Morrow y col JACC 1998 31:7

Tabla 3. Niveles de PCR en pacientes con tirofiban y heparina (PRISM-)

IIb/IIIa y heparina, pero no por el uso de heparina aislada.

En el estudio PRISM-PLUS, en pacientes con angina inestable e IAM sin elevación del segmento ST, los niveles PCR fueron medidos 6, 24 y 72 horas después, en pacientes que recibieron solamente heparina y se compararon con aquellos que recibieron tirofiban y heparina. Los niveles de PCR disminuyeron significativamente en el grupo tirofiban/heparina comparados a heparina sola (15,9 % vs 31,8%, $p=0,007$). Tabla 3.⁴⁵

VARIABLES CLÍNICAS QUE AUMENTAN O DISMINUYEN LOS NIVELES DE PCR-AS

Estudios epidemiológicos han demostrado gran variabilidad de los niveles de PCR en relación a enfermedades tales como diabetes, hipertensión arterial, variables clínicas como edad, tabaquismo, obesidad, sedentarismo, etc (ver tabla 4).

Se encuentra bien establecido que la PCR aumenta con la edad, siendo mucho mayor su nivel en octogenarios, lo cual podría explicarse por la presencia de enfermedades concomitantes frecuentes en este grupo etáreo.^{55, 56} Igualmente se conoce que la PCR es mucho mayor en fumadores, lo cual podría ser una expresión de procesos infecciosos pulmonares, que se presentan con regularidad en este tipo de pacientes o puede explicarse por disfunción endotelial o enfermedad coronaria.⁵⁷

La actividad física regular disminuye los niveles de PCR, pero pueden ser aumentados agudamente después de cargas excesivas de ejercicios en pacientes sin una condición física adecuada.⁵⁸ En cuanto a la hipertensión arterial se ha establecido una relación directamente proporcional entre esta enfermedad y los niveles de PCR-as, especialmente cuando de hipertensión arterial sistólica se trata.⁵⁹

La PCR-as se eleva igualmente en la población con sobrepeso y obesidad, independientemente de la existencia o no de enfermedad cardiovascular, lo

cual puede explicarse por el hecho de que el tejido adiposo es importante en la síntesis de interleuquina 6, el principal determinante en la formación de la PCR a nivel hepático. Recientes estudios han demostrado que los niveles de PCR-as disminuyen con la reducción del peso corporal.⁶⁰⁻⁶²

En pacientes que reciben terapia de reemplazo hormonal o anticoncepción oral, se elevan los niveles de PCR-as, lo cual ha sido demostrado en varios estudios recientes. Niveles persistentemente elevados de PCR-as en estos pacientes podrían identificar el grupo con mayor riesgo de presentar un evento cardiovascular con el uso de este tipo de medicamentos.⁶³⁻⁶⁵ En cuanto al síndrome metabólico, se ha demostrado la elevación de la PCR-as en estos pacientes, lo cual está relacionado especialmente con obesidad y resistencia a la insulina.^{66, 67}

En pacientes que son además grandes consumidores de alcohol se han visto niveles elevados de PCR. En la población de moderado consumo, los niveles de PCR son 35% menores si los comparamos con los abstemios o grandes consumidores.^{59, 68}

RECOMENDACIONES PARA EL USO DE MARCADORES INFLAMATORIOS EN LA PRÁCTICA CLÍNICA Y LA SALUD PÚBLICA

La reunión de expertos en referencia a marcadores inflamatorios, realizada en Atlanta en marzo del 2002,⁵ determinó algunas recomendaciones para el uso de los marcadores inflamatorios en la práctica clínica, en las áreas de laboratorio, clínica y a nivel poblacional. Dichas recomendaciones se basaron en la evidencia clínica existente y fueron clasificadas de acuerdo al sistema usado por el

Variables o situaciones clínicas y proteína C reactiva	
ELEVAN NIVELES DE PCR	DISMINUYEN NIVELES DE PCR
Sobrepeso y obesidad	Ejercicio regular
Hipertensión arterial	Consumo moderado de alcohol
Diabetes mellitus	Reducción de peso
Terapia de reemplazo hormonal	Drogas: Estatinas ASA Tirofibán Antioxidantes Fibratos Niacina.
Anticoncepción oral	
Tabaquismo	
Síndrome metabólico	
HDL-Col bajo	
Triglicéridos elevados	
Infección o inflamación crónica	

Tabla 4

Colegio Americano de Cardiología (ACC) y la asociación Americana de Cardiología (AHA).

La Clase I constituye evidencia suficiente para el uso de marcadores inflamatorios en la práctica clínica. La calidad de evidencia de la clase IIa y el nivel de evidencia A y B constituyen la base, para los médicos, de que los marcadores inflamatorios podrían utilizarse razonablemente. La calidad de evidencia Clase III no los recomienda.

Desde el punto de vista de la química clínica y laboratorio se han realizado múltiples pruebas con diferentes marcadores inflamatorios. De ellos las evidencias demuestran que la proteína C reactiva es el examen de primera elección, al ser analizadas su estabilidad, precisión, seguridad y disponibilidad. Un aspecto de mucha importancia es la posibilidad de la reproducción de los resultados y la disponibilidad de estándares para la calibración de dicha prueba. Por lo tanto, las mediciones de análisis alternativos o adicionales no se recomiendan actualmente. Análisis sobre combinaciones de ensayos se están realizando para determinar su uso futuro.

En referencia a cómo y cuándo debe medirse la PCR-as, se hicieron importantes recomendaciones. Para reducir la variabilidad dentro de un mismo individuo y garantizar su utilidad clínica, debe ser realizada en una persona metabólicamente estable, es decir sin condiciones inflamatorias o infecciosas presen-

tes. El resultado debe ser expresado en mg/L solamente. Realizar dos medidas, con y sin ayuno, con dos semanas de diferencia, ofrece un valor más estable de este marcador.

Si se encuentra un nivel mayor de 10 mg/L, se debe iniciar la investigación de un proceso infeccioso o inflamatorio, el cual disminuiría el poder predictivo de un evento coronario. Se recomiendan nuevas determinaciones en 2 semanas. Se deben conocer los rangos establecidos para determinar, de acuerdo al resultado, el riesgo:

1. Población en bajo riesgo con niveles menores de 1 mg/L.
2. Riesgo intermedio con niveles entre 1 y 3 mg/L.
3. Alto riesgo con niveles mayores de 3 mg/L.

Está bien establecido que los pacientes clasificados como de alto riesgo tienen el doble de riesgo relativo que los de bajo riesgo. Estos datos fueron establecidos por muestras de PCR-as realizadas en más de 15 poblaciones, donde se incluyeron más de 40.000 personas.

El siguiente análisis busca determinar a qué tipo de persona se le debe realizar la determinación de PCR-as y en qué momento clínico. Se han realizado estudios no clínicos en los cuales una población ha sido aleatorizada para PCR-as y comparada con una población control no asignada para PCR-as. Ambos grupos fueron seguidos prospectivamente para deter-

minar los beneficios y riesgos del estudio. En realidad existen pocos datos para determinar la relación costo-beneficio en la determinación de los marcadores inflamatorios, realizando pruebas y tratamiento en personas clasificadas como de alto riesgo para enfermedad cardiovascular o, en su defecto, la posibilidad de reducir dichas pruebas y tratamiento en personas clasificadas como de bajo riesgo.

La evidencia apoya el uso de PCR-as como un predictor independiente de riesgo coronario. La evidencia de beneficio o riesgo no es conclusiva (calidad de evidencia IIb, nivel C) para el uso de este marcador en todos los pacientes o en la práctica clínica como parte de la evaluación para determinar el riesgo cardiovascular global. El grupo apoya el uso de PCR-as para identificar aquellos pacientes sin enfermedad cardiovascular conocida, que puedan estar en un mayor riesgo absoluto que el estimado por los principales factores de riesgo ya conocidos. Específicamente, esos pacientes en riesgo intermedio (por ejemplo, 10 a 20% de riesgo coronario de enfermedad coronaria en 10 años), de quienes el médico pueda necesitar información adicional para guiar consideraciones de evaluaciones posteriores (p. ej. pruebas de imágenes, pruebas de esfuerzo) o tratamiento (p. ej. terapia con drogas hipolipemiantes, antiplaquetarios, o agentes cardioprotectores), pueden beneficiarse de la determinación sérica de la PCR-as. Aquellos que tienen un riesgo a 10 años > 20% son declarados como de alto riesgo cardiovascular y deben ser calificados para ofrecerles intervencio-

nes médicas intensivas.⁶⁹ Se recomienda la evaluación de los factores de riesgo cardiovascular tradicionales y el cálculo de un puntaje de riesgo absoluto antes de las mediciones de PCR-as. El grupo no recomienda el uso de PCR-as como alternativa a la evaluación por los principales factores de riesgo.

El tratamiento de pacientes con PCR-as aumentada aisladamente no se recomienda, porque la PCR-as como marcador por sí sola tiene limitados datos que la soporten actualmente y se requiere un estudio clínico prospectivo para probar su eficacia. Deben ser realizadas evaluaciones adicionales en aquellos pacientes con PCR-as muy elevada (> 10 mg/L) para diagnosticar causas no cardiovasculares de inflamación. Por tanto, el criterio clínico es necesario en estas circunstancias para evaluar el riesgo mediante mediciones de PCR-as.

Aunque no existen bases concretas, un uso interesante pero no evaluable de PCR-as, sería motivar a las personas con niveles moderados o altos de riesgo cardiovascular para cambiar su estilo de vida (p. ej. dejar de fumar, modificar la dieta, hacer ejercicio, perder peso, etc.) o para iniciar tratamiento farmacológico como apoyo o complemento al manejo inicial. Limitados datos sustentan la eficacia de esta aplicación actualmente, y se requiere un estudio aleatorizado controlado, para probar su eficacia.

En relación a la prevención secundaria, las mediciones de PCR-as también pueden ser útiles en la estimación del pro-

nóstico en este grupo de pacientes. Se incluyen aquellos con enfermedad coronaria estable o síndromes coronarios agudos y los que han sufrido cirugía de revascularización miocárdica. Esta información puede ser útil en la medida en que puede ofrecer motivación a los pacientes para cumplir con los cambios en hábitos de vida como parte de la prevención secundaria. Tal pronóstico puede llevar a pruebas diagnósticas u opciones terapéuticas más agresivas. Sin embargo, las actuales guías de prevención secundaria generalmente recomendadas, sin mediciones de PCR-as, tienen una aplicación agresiva de intervención preventiva secundaria. Así, los cuidados de prevención secundaria y las intervenciones de síndrome coronario agudo no dependerían de los niveles de PCR-as porque todavía no existe una evidencia fuerte; por lo tanto la utilidad de la PCR-as en la prevención secundaria parece estar aún muy limitada.

Además, pocas evidencias fundamentan el uso de pruebas seriadas de PCR-as como un medio para medir la actividad de la enfermedad o para monitorizar la respuesta al tratamiento. Así, el papel de la PCR-as en la prevención secundaria, en la actualidad, es limitado debido a la reducida probabilidad de que modifique de alguna forma su manejo.

Finalmente, no se debe someter a toda la población adulta a mediciones de la PCR-as, con el propósito de evaluar riesgo cardiovascular. Pocas evidencias apoyan una recomendación para una amplia evaluación de PCR-as como medida de sa-

lud pública. (Clase III, nivel de evidencia C). Tal recomendación debe estar basada en estudios adicionales que demuestren la evidencia de potenciales beneficios y riesgos para tales iniciativas.⁷⁰

RECOMENDACIONES PARA INVESTIGACIÓN

La ausencia de evidencia significativa de nivel A determina la necesidad, no solamente de investigaciones adicionales para demostrar la asociación entre PCR-as y enfermedad cardiovascular, sino también el estudio de la aplicación costo-beneficio de estos marcadores. Las evidencias recientes se han derivado de estudios observacionales o análisis retrospectivos de estudios aleatorizados en los cuales la intervención no tuvo como objetivo principal la PCR-as y las intervenciones no fueron destinadas a alterar los procesos de inflamación vascular. Por lo tanto, nuevos estudios clínicos aleatorios deben realizarse para demostrar si la estratificación del riesgo por los niveles séricos de PCR-as podría inducir a establecer conclusiones en referencia a:

1. Reducción del riesgo terapéutico en pacientes que no están identificados.
2. Reducción en el número de pacientes en necesidad de tratamiento para identificación de grupos de bajo riesgo que han sido recomendados para pruebas diagnósticas posteriores o intervenciones agresivas.
3. Es necesario realizar estudios experimentales para determinar si las reduc-

ciones en los niveles de PCR-as debidas a intervenciones no farmacológicas y farmacológicas, están asociadas con reducciones en el riesgo de enfermedad cardiovascular.

Estos estudios deberían entonces clarificar estrategias basadas en los niveles de PCR, para determinar tratamientos adicionales, pruebas diagnósticas o procedimientos terapéuticos adicionales y cambios en las metas para tratamientos recomendadas (tales como LDL-colesterol o niveles de presión arterial). La importancia de reducir los niveles de PCR-as, que han sido observadas con drogas hipolipemiantes y otros agentes cardioprotectores, necesita ser mejor entendida desde el punto de vista de aplicación clínica. De manera similar, el significado de una elevación mantenida de la PCR-as después del manejo agudo o crónico de los síndromes coronarios agudos, necesita ser dilucidado. Se deben orientar terapias más agresivas en estos pacientes. Es esencial diseñar estudios experimentales más que estudios exclusivamente observacionales para solucionar muchos de estos interrogantes.

Es necesario resolver a corto plazo varios aspectos específicos para establecer realmente los beneficios de las recientes recomendaciones. Primero, ¿puede la PCR-as ser usada cuantitativamente como parte de la estimación del riesgo absoluto para enfermedad coronaria? Recientes datos sugieren que adicionar el nivel de PCR-as a la estratificación de riesgo ya estableci-

da por la escala de Framingham tendría utilidad adicional para aumentar o reducir el riesgo estimado en el grupo de las mujeres.⁷¹ Un segundo aspecto sería sobre la terapia de reposición hormonal posmenopáusica. Se conoce que ésta aumenta los niveles de PCR-as.^{69,72} Recientes evidencias sugieren que una PCR-as elevada identifica un riesgo coronario aumentado en mujeres que usan la TRH, aunque aún no se conoce si la elevación de la PCR-as secundaria a TRH es un importante predictor de riesgo.

Finalmente, se debe establecer si la farmacoterapia con antiinflamatorios tales como ASA, inhibidores de la COX-II u otras terapias administradas al tiempo en que se miden los niveles de PCR-as alteran el valor predictivo de este marcador.⁵⁴ Es necesario que los estudios clínicos establezcan la utilidad de los marcadores inflamatorios para aumentar la motivación del paciente en adherirse a la modificación del estilo de vida o para cumplir con la farmacoterapia y por tanto realizar mejor las medidas de prevención primaria y secundaria de la enfermedad cardiovascular. Esto será especialmente importante si otros estudios sugieren que la monitorización de la PCR-as u otros marcadores puede ser usada para medir la actividad de la enfermedad o establecer parámetros en referencia a la respuesta terapéutica de la enfermedad cardiovascular.

Finalmente, la relación costo-efectividad de la prueba de PCR-as debe ser eva-

luada en estudios clínicos, preferiblemente como objetivo principal. A menudo los estudios de costo-efectividad de las estrategias diagnósticas no se realizan, pero es necesario resolver importantes preguntas para asegurar su utilización, entre ellas si los costos de salud se reducen o aumentan con las mediciones de PCR-as. Tabla 5.

Desde el punto de vista epidemiológico debemos confirmar si la estratificación del riesgo puede ser mejorada, así como también conocer si los pacientes de bajo riesgo pueden ser mejor identificados y manejados con menores costos con la adición de los marcadores inflamatorios y específicamente la PCR-as como evaluación de laboratorio inicial. Tabla 6.

ANÁLISIS	ESTABILIDAD	DISPONIBILIDAD	STANDARD DISPONIBLES O.M.S.	PRECISIÓN INTEREN-SAYO
Moléculas de adhesión soluble (E-Selectin, P-Selectin, adhesión intracelular molécula-1, adhesión de la célula vascular molécula-1)	Inestable (a menos que esté congelado)	Limitada	No	CV < 15 %
Citoquinas (ej. interleuquinas B-1, 6, 8 y 10 y factor alfa de necrosis tumoral)	Inestable (a menos que esté congelado)	Poca	Sí (Ref. 1)	CV < 15 %
Reactivos de fase aguda				
Fibrinógeno	Inestable a menos que esté congelado)	Muchos	Sí (Ref. 2)	CV < 8 %
SAA	Estable	1	Sí (Ref. 3)	CV < 9 %
PCR-as	Estable	Muchos	Sí (Ref. 4)	CV < 10 %
Leucograma	Estable	Muchos	Sí	CV < 3 %

Tabla 5. Ensayos de marcadores inflamatorios para potencial uso clínico

	Procedimiento debería ser realizado (Clase I)	A favor de utilidad/eficacia (Clase IIa)	Utilidad/eficacia no muy bien establecida (Clase IIb)	Procedimiento no debería realizarse (Clase III)
				La totalidad de la población adulta no debe ser evaluada con PCR-as con el fin de evaluar el riesgo cardiovascular. (Clase III, nivel de evidencia C).
Práctica clínica		La medición de PCR-as es un marcador de riesgo independiente en aquellos pacientes clasificados con riesgo intermedio global (10 a 20 % de riesgo de enfermedad CV en 10 años), a criterio del médico puede ayudar en una evaluación posterior y en la terapia en la prevención primaria de enfermedad CV. Los beneficios de las terapias basadas en esta estrategia son inciertos (clase IIa, nivel de evidencia B)		
			La medición de PCR-as es un marcador de riesgo independiente y puede ser usada a criterio del médico como parte de la evaluación global del riesgo coronario en adultos sin enfermedad coronaria conocida. Los beneficios de esta estrategia son inciertos. (Clase IIb, nivel de evidencia C).	

Tabla 6. Recomendaciones para prácticas clínicas y de salud pública

	Procedimiento debería ser realizado (Clase I)	A favor de utilidad/eficacia (Clase IIa)	Utilidad/eficacia no muy bien establecida (Clase IIb)	Procedimiento no debería realizarse (Clase III)
		En pacientes con marcada y persistente elevación de PCR-as (10mg/Lt) inexplicada, después de pruebas repetitivas deberían ser evaluadas otras causas no cardiovasculares. (Clase IIa, nivel de evidencia B).		
				Otros marcadores inflamatorios (citoquinas, otros reactivos de fase aguda), adicionales a la PCR-as, no deberían ser medidos para la determinación de riesgo coronario. (Clase III, nivel de evidencia C).
		En pacientes con enfermedad coronaria estable o síndrome coronario agudo, las mediciones de PCR-as pueden ser útiles como marcador independiente del pronóstico de eventos recurrentes, incluyendo la muerte, IAM, y reestenosis después de PCI. Los beneficios de la terapia basada en esta estrategia son inciertos. (Clase IIa, nivel de evidencia B).		
				La aplicación de medidas de prevención secundaria no debe depender de los niveles de PCR-as (Clase III, nivel de evidencia A).

Tabla 6. Recomendaciones para prácticas clínicas y de salud pública

	Procedimiento debería ser realizado (Clase I)	A favor de utilidad/eficacia (Clase IIa)	Utilidad/eficacia no muy bien establecida (Clase IIb)	Procedimiento no debería realizarse (Clase III)
				La aplicación de guías de manejo para síndrome coronario agudo no deberían depender de los niveles de PCR-as (Clase III, nivel de evidencia A).
				No deberían realizarse pruebas seriadas de PCR-as para monitorizar efectos del tratamiento. (Clase III, nivel de evidencia C).
Pruebas de Laboratorio		De los marcadores inflamatorios identificados recientemente, la PCR-as tiene las características que llevan a usarla en la práctica. (Clase IIa, nivel de evidencia B).		
		Las mediciones de los marcadores deben hacerse 2 veces, preferiblemente cada 2 semanas, en pacientes metabólicamente estables. Si el nivel de PCR-as es > 10mg/Lt, la prueba debe repetirse y examinar en el paciente fuentes de infección e inflamación. (Clase IIa, nivel de evidencia B).		
		Niveles de PCR-as, usando ensayos estandarizados, pacientes categorizados así: Nivel de PCR-as y categoría de riesgo relativo: Bajo < 1,0 mg/L Alto > 3,0 mg/L (Clase IIa, nivel de evidencia B).		
	El resultado de PCR-as sólo debe expresarse en mg/L. (Clase I, nivel de evidencia C).			

Tabla 7

RESUMEN

La aterotrombosis en la génesis de eventos clínicos es un proceso patológico vascular con la participación integral del endotelio vascular, el tejido colágeno adyacente, células sanguíneas como macrófagos, linfocitos y plaquetas, y el sistema de coagulación. La interacción de todos estos componentes desarrolla un proceso inflamatorio local con la producción de marcadores inflamatorios tisulares como la interleuquina 1, el factor alfa de necrosis tisular que expresa la liberación de IL-6, la cual a nivel hepático modifica la síntesis de algunas proteínas (denominadas de fase aguda) que son liberadas al torrente circulatorio y por lo tanto pueden ser detectadas por exámenes laboratoriales. Entre ellas, la proteína C reactiva de alta sensibilidad ha demostrado ampliamente su utilidad clínica como predictor de riesgo cardio-

vascular y como marcador sistémico de un proceso inflamatorio local vascular.

Las modificaciones en los hábitos de vida como la actividad física regular, la reducción de peso, el abandono del tabaquismo entre otras, y medidas farmacológicas, tales como el uso de ASA, estatinas, algunos antihipertensivos y recientemente los inhibidores de glicoproteína IIb/IIIa han demostrado utilidad clínica en disminuir los niveles de marcadores inflamatorios.

Nuevos estudios deben ser realizados con el fin de establecer el uso de estos marcadores en la identificación de población de alto riesgo cardiovascular y definir estrategias farmacológicas y de cambios en hábitos de vida para obtener una mejor prevención primaria y secundaria en enfermedad cardiovascular a nivel mundial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pepys MB. The acute phase response and C-reactive protein. The Oxford Textbook of Cardiovascular Medicine, 3ª ed. England: SE; 1996, Vol 2, 1.527-1.533.
2. Young B, Gleeson M, Cripps A. C-reactive protein: A critical review. *Pathology*. 1991; 23(2): 118-124.
3. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine, 6ª ed. Philadelphia. Saunders; 2001.
4. Seldom M. Erythrocyte sedimentation rate. HAPS newsletter, september, 1995.
5. Pearson T, Mensah G, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Application to clinical and public health practice. *Circulation* 2003; 107: 499-511.
6. Janeway C, Travers P. Immunobiology, 5ª ed. New York: Garland; 2001 9-18.
7. Biernacki E. Ueber die Beziehung des Plasmas zu den rothen Blutkörperchen und über den Werth verschiedener Methoden der blutkörperchenvolumbestimmung. *Zeitschrift für Physiologische Chemie* 1894; 19: 179-224.
8. Tillets W, Francis T. Serological reactions in pneumonia with a non-protein somatic fraction of pneumococcus. *J Exp Med* 1930; 52: 561-571.
9. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Am N Y Acad Sci* 1982; 389: 39-48.

10. Gotschlich EC, Edelman GM. C-Reactive protein: a molecule composed of subunits. *Proc Natl Acad Sci USA* 1965; 54: 558-566.
11. Westhuyzen J, Healy H. Review: biology and relevance of C-Reactive protein in cardiovascular and renal disease. *Am Clin Lab Sci* 2000; 30: 133-143.
12. Roberts W, Sedrick R, et al. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 2001; 47: 418-425.
13. Wallach J. Interpretation of diagnostic tests, 5^a ed. New York: Little, Brown and Company, 1992.
14. Ledue T, Weiner D, et al. Analytical evaluation of particle-enhanced immunonephelometric assays for C-reactive protein, serum amyloid A and mannose-binding protein in human serum. *Am Clin Biochem* 1998; 35: 745-753.
15. Hutchinson WL, Koenig W, et al. Immunoradiometric assay of circulating C-reactive protein age-related values in the adult general population. *Clin Chem* 2000; 46: 934-938.
16. Roberts W, Sedrick R, et al. Evaluation of four automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. *Clin Chem* 2000; 46: 461-468.
17. Rothkrantz-Kos S, Schmitz MP. High sensitivity C-reactive protein methods examined. *Clin Chem* 2002; 48: 359-362.
18. Libby P. Atherosclerosis: The new view. *Scientific American* 2002; 47-55.
19. Libby P. The molecular bases of acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2.844-2.850.
20. Pasceri V, Willerson JT, et al. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cell. *Circulation* 2000; 102: 2165-2168.
21. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *Journal of Biological Chemistry* 1997; 272: 20.963-20.966.
22. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-372.
23. Libby P, Ridker PM. Novel inflammatory markers of coronary risk. *Circulation* 1999; 100: 1.148-1.150.
24. Berliner J, et al. Oxidized lipids in atherogenesis: formation, destruction and action. *Thrombosis and Haemostasis* 1997; 78: 195-199.
25. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 1.135-1.143.
26. Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease. *Circulation* 1998; 97: 2000-2002.
27. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
28. Whitton CM, Sands D, et al. A collaborative study to establish the 2nd international standard for fibrinogen, plasma. *Tromb Haemost* 2000; 84: 258.
29. Poole S, Walter D, et al. The First International Standard for Human Serum Amyloid A Protein (SAA): Evaluation in an international collaborative study. *J Immunol Methods* 1998; 214: 1-10.
30. Gaines Das RE, Poole S. The international standard for Interleukin-6: evaluation in an international collaborative study. *J Immunol Methods* 1993; 160:147.
31. Whicher JT. BCR/IRMM Reference material for plasma proteins. *Clin Biochem* 1998; 31: 459-465.
32. Downs J, Clearfield M, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA* 1998; 279: 1.615.
33. Danielson AM, et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE). *JAMA* 2001; 286: 64-71.
34. Gómez-Gerique JA, et al. Efecto de la atorvastatina y bezafibrato en los niveles plasmáticos de PCR en dislipidemia mixta. (ATOMIX) *Atherosclerosis* 2002; 162: 245-251.

35. Jialal I, et al. Efecto de la terapia con inhibidores de la hidroximetil glutaryl coenzima A reductasa en los niveles de PCR-as. *Circulation* 2001; 103: 1.933-1.935.
36. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-26.
37. Cybulosky M, Gimbrone M, et al. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991; 251: 788-791.
38. Berk B, Weintraub W, et al. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 168-172.
39. Liuzzo G, Bioasucci M, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417-424.
40. Bioasucci M, Liuzzo G, et al. Elevated levels of C reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation* 1999; 99: 855-860.
41. Van der Wal A, Becker A, et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44.
42. Plutzky J. Inflammatory pathways in atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2001; 88: 10K-15K.
43. Haverkate F, Thompson SG, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action and Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349: 462-466.
44. Gram J, Bladbjerg EM, et al. Tissue-type plasminogen activator and C-reactive protein in acute coronary heart disease. *J Intern Med* 2000; 247: 205-212.
45. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive and troponin levels independently predict mortality in patients with acute coronary syndrome. *JACC* 1998; 31(79): 1.460-1.465.
46. Burke AP, Tracy RP, et al. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death. *Circulation* 2002; 105(7): 2.019-23.
47. Ridker P, Hennekens CH, et al. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843.
48. Buffon A, Biasucci L, et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002; 347: 5-12.
49. Danesh J, Wheeler JG, et al. C-reactive protein and other circulating markers of inflammation in the prediction of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 1.387-97.
50. Derek P, Deepak L, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001; 104: 992.
51. Ridker P, Cushman M, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.
52. Feldman M, Jialal I, et al. Effects of low-dose aspirin on serum C-reactive protein and thromboxane B2 concentrations: a placebo-controlled study using a highly sensitive C-reactive protein assay. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 2.036-2.041.
53. Ikonomidis I, Andreotti F, et al. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999; 100: 793-798.
54. Kennon S, Price CP, et al. The effect of aspirin on C-reactive protein as a marker of risk in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1266-1270.
55. Caswell M, Pike I, et al. Effect of patient age on tests of the acute-phase response. *Arch Pathol Lab Med* 1993; 117: 906-910.
56. Harris TB, Ferrucci L, et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med* 1999; 106: 506-512.

57. Calori G, D'Angelo A, et al. The effect of cigarette smoking on cardiovascular risk factors: a study of monozygotic twins discordant for smoking. *Thromb Haemost* 1996; 75: 14-18.
58. Mattusch F, Dufaux B, et al. Reduction of the plasma concentration of C-reactive protein following nine months of endurance training. *Int J Sports Med* 2000; 21: 21-24.
59. Koenig W, Sund M. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease). *Circulation* 1999; 99: 237-242.
60. Visser M, Bouter LM, et al. Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *JAMA* 1999; 282: 2131-2135.
61. Yudkin J, Stehouwer C, et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 972-978.
62. Danesh J, Muir J, et al. Risk factors for coronary heart disease and acute phase protein. A population-based study. *Eur Heart J* 1999; 20: 954-959.
63. Ridker PM, Hennekens C, et al. Hormone replacement therapy and increased plasma concentration of C-reactive protein. *Circulation* 1999; 100: 713-716.
64. Sattar N, Perera M, et al. Hormone replacement therapy and sensitive C-reactive protein concentrations in women with type-2 diabetes. *Lancet* 1999; 354: 487-488.
65. Tchernof A, Nolan A, et al. Weight loss reduces C-reactive protein levels in obese postmenopausal women. *Circulation* 2002; 105: 564-569.
66. Frohlich M, Inhof A, et al. Association between C-reactive protein and features of the metabolic syndrome: a population based study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1835-1839.
67. Mc Laughlin T, Abbasi F, et al. Differentiation between obesity and insulin resistance in the association with C-reactive protein. *Circulation* 2002; 106: 2.908-2.912.
68. Sierksma A, et al. Effect of moderate alcohol consumption on fibrinogen levels in healthy volunteers is discordant with effects on C-reactive protein. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 936: 630-633.
69. Pearson T. New tools for coronary risk assessment: What are their advantages and limitations? *Circulation* 2002; 105: 886-892.
70. Koenig WC. Reactive protein and cardiovascular risk: has the time come for screening the general population? *Clin Chem* 2001; 47: 9-10.
71. Ridker P, Rifai N, et al. Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Eng J Med* 2002; 347: 1.557-1.565.
72. Cushman M, Legault C, et al. Effects of postmenopausal hormones on inflammation-sensitive proteins: the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Study. *Circulation* 1999; 100: 717-722.
73. National cholesterol education program. Third report of the national cholesterol education program (NCEP). Expert panel on detection, evaluation and treatment of high cholesterol in adults (Adult treatment panel III). Final report. *Circulation* 2002; 106: 3193-3421.

14

Papel de la infección crónica en el proceso de la aterosclerosis coronaria

Luz Ángela Cubillos Garzón,¹ Juan Pablo Casas Romero,²
Carlos León Alviar Restrepo³

INTRODUCCIÓN

La enfermedad arterial coronaria (EAC), producto de la aterosclerosis, es la primera causa de muerte tanto en países desarrollados como en los que se encuentran en desarrollo,¹ en donde, a la vez, el papel de las enfermedades infecciosas en el perfil epidemiológico genera un gran impacto en los estándares de salud pública y se constituye en un subgrupo de patologías que deben recibir atención para lograr así una mejor calidad en la salud de los individuos.² La aterosclerosis resultante de la progresiva construcción de la placa consiste en una combinación de lípidos, células musculares lisas, células inflamatorias y matriz extracelular dentro de la íntima arterial. A medida que la placa madura, la capa íntima que recubre el material aterosclerótico adquiere el potencial

para romperse. La trombosis aguda, consecuencia de la ruptura de la placa, suele manifestarse como angina inestable, infarto del miocardio o muerte.³ A pesar de los recientes avances en la fisiopatología de la EAC, los mecanismos que la originan están aún por esclarecer. Factores de riesgo tales como diabetes, hipertensión, dislipidemia, abuso de tabaco e historia positiva familiar, han sido ampliamente documentados.⁴ Sin embargo, estos factores de riesgo sólo contribuyen con el 50% de la carga total en el desarrollo de la EAC y usualmente se encuentran asociados entre sí como causales de enfermedad⁵ sin que el exacto mecanismo por el cual contribuyen al desarrollo de aterosclerosis esté bien definido.

La aterosclerosis es una enfermedad común, pero su incidencia no ha sido constante. En los Estados Unidos la tasa

¹ Médica internista y cardióloga

² Médico general, maestría en epidemiología

³ Médico general

de muerte por enfermedad coronaria empezó a incrementarse en 1950 y alcanzó su pico máximo hacia 1963 cuando empezó a decaer.⁶ Algunas de las posibles explicaciones a este fenómeno incluyen el desarrollo que durante los últimos 30 años se ha hecho en el campo de las medicaciones, los cambios en el estilo de vida y la reducción en el consumo de tabaco. Una explicación alternativa pudiera ser el hecho de que la aterosclerosis se desarrolló dentro del curso de una prolongada epidemia infecciosa y que, de alguna forma, el declinar de las muertes relacionadas con la enfermedad sea consecuencia del uso común de los antibióticos.⁷ Cuáles son las infecciones relacionadas con lesiones arteriales difusas y crónicas es una pregunta aún no resuelta. Sólo recientemente se han establecido asociaciones parciales entre aterosclerosis y cierto número de agentes infecciosos. En esta revisión se describe la evidencia existente sobre las asociaciones reportadas entre aterosclerosis e infección-inflamación, informando acerca de los mecanismos potenciales que soportan a la infección como un factor central en el desarrollo de la aterosclerosis.

LA INFLAMACIÓN CRÓNICA Y SU PAPEL EN LA ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

Los pacientes que presentan infarto agudo del miocardio se han reconocido por marcadores elevados de inflamación, tales como la velocidad de sedimentación globular (VSG), fibrinógeno

y proteína C reactiva (PCR).⁸ La reciente información acerca del proceso clínico, patológico e histológico, ha permitido mejorar el conocimiento de cómo la inflamación puede tener un papel en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis, bien sea por acción de los marcadores, por el proceso de inflamación en sí o por una respuesta autoinmune a la infección que genere impacto a nivel de la íntima arterial y la placa aterosclerótica, la cual parece ser acumulativa con cada nueva infección generando una nueva carga al endotelio vascular.⁹⁻¹¹

Desde el punto de vista clínico, la inflamación crónica, evidenciada como el incremento en los niveles de diferentes reactantes de fase aguda, uno de los principales PCR, ha demostrado estar directamente asociada con el desarrollo y progresión de la enfermedad arterial coronaria. En el *Physicians' Health Study*, médicos sanos fueron asignados para recibir aspirina / placebo y seguidos durante 5 años a fin de determinar la incidencia de un primer infarto agudo del miocardio.¹² Además de encontrar que la aspirina posee un efecto protector en el desarrollo de futuros infartos, los investigadores reportaron que los niveles basales de PCR fueron altamente predictivos en el desarrollo futuro de infartos en una población inicialmente sana. Dicha relación tiene una fuerte asociación positiva en los cuartiles superiores con un riesgo relativo (RR) de 2,6 ($>0.115-0.210$ mg/dL) y 2,8 (>0.211 mg/dL) respectivamente. Estos hallazgos han sido recientemente sustentados por el estudio de Ridker en 27.939 mujeres ini-

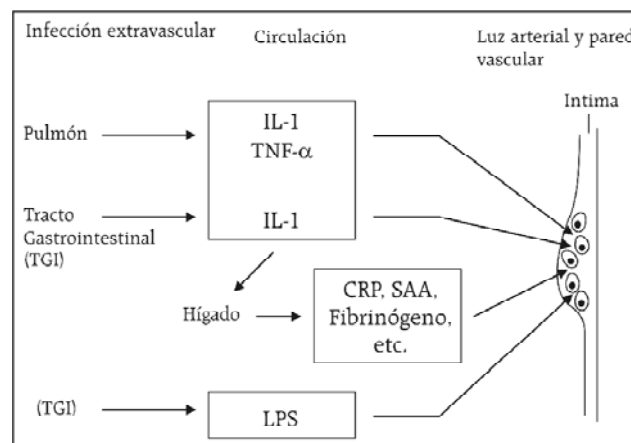
cialmente sanas, las cuales fueron seguidas durante ocho años para el desenlace de infarto, accidente vascular cerebral o muerte. En este estudio se encontró que los niveles basales superiores (valores $> 0,209$ mg/dL) de PCR tienen un RR superior al riesgo determinado por los niveles basales de colesterol LDL, un factor clásico de riesgo cardiovascular. El RR para los quintiles superiores fue de 2,0 y 2,3 comparado con el valor basal, mientras que para los quintiles de LDL fue de 1,2 y 1,5. Es importante señalar que adicionalmente, el 77% de los eventos se dieron en pacientes con niveles de LDL menores a 160 mg/dl y un 46% en el grupo cuyos niveles eran inferiores a 130 mg/dl, lo que sugiere que los niveles de PCR son un fuerte predictor de riesgo cardiovascular, y adicionan información pronóstica al tradicional puntaje de la escala de Framingham.¹³ Pero no sólo los niveles de PCR han demostrado ser predictivos en el desarrollo de futuros eventos coronarios en individuos inicialmente sanos, sino que también han demostrado ser predictores de eventos isquémicos en pacientes con enfermedad coronaria preexistente. En el estudio ECAT, una cohorte de 2.121 pacientes con historia de angina estable o inestable fue seguida por dos años.¹⁴ En este estudio, los pacientes con los niveles de PCR en el cuartil superior tuvieron dos veces más riesgo de experimentar un infarto del miocardio o muerte cardiovascular durante el período de seguimiento, comparados con aquellos que se encontraban en el cuartil basal.

Estos hallazgos son consistentes con hallazgos previos en cohortes de menor tamaño como la del Hospital de Utah, en donde 975 pacientes con EAC severa definida por angiografía, fueron seguidos por más de tres años para un desenlace primario de mortalidad total.¹⁵ Se demostró que para los pacientes en los terciles medio y superior de los niveles de PCR se presentaron las más altas tasas de mortalidad durante el período de seguimiento (13% y 14,7% vs. 5,4% del tercil inferior); estos hallazgos permanecieron aún después del análisis multivariado controlado por variables de confusión conocidas. Los niveles basales elevados de PCR fueron factor independiente en la predicción del riesgo cardiovascular ([RR]: 1,9).

La evidencia adicional sobre el valor predictivo de los marcadores clínicos de inflamación en el desarrollo y/o progresión de la enfermedad arterial coronaria, se asocia al papel potencial de los mismos sobre los procesos inflamatorios que se presentan en la placa aterosclerótica. Estudios desarrollados por Moreno y colaboradores¹⁶ han confirmado el papel de las células inflamatorias dentro del proceso de inestabilidad de la placa, evidenciando cómo existe una mayor concentración de macrófagos en la íntima de las arterias de pacientes con angina inestable e infarto no-Q, frente a pacientes con angina estable. La placa aterosclerótica estable se caracteriza por tener una delgada capa íntima, algunas células espumosas y ausencia de células inflamatorias. Una placa inestable posee una delgada capa fibrosa y un

significativo número de células inflamatorias, principalmente linfocitos B y macrófagos activados. Es importante tener en cuenta que los niveles incrementados de ciertas citoquinas como la interleukina 10 (IL-10), la cual se puede encontrar aumentada en ciertos procesos inflamatorios e infecciosos por una sobreproducción en su síntesis por parte de las células del sistema monocito-macrófago, células T, B y natural killers (NK), pueden perpetuar la disfuncionalidad del entorno del ateroma, ya que esta citoquina estimula la proliferación de mastocitos a la vez que promueve la activación y diferenciación de las células B¹⁷ (Figura 1). La presencia de linfocitos T dentro de la placa, desarrolla una cadena de efectos

que finalmente se manifiesta por un aumento en la susceptibilidad de la placa a la ruptura. Las células T activadas dentro del ateroma estimulan la activación de los macrófagos liberando una matriz de metaloproteinasas y otras enzimas, las cuales tienen el potencial de degradar el colágeno intersticial y romper la capa íntima. Adicionalmente, las células T en el ateroma humano son capaces de secretar una linfocina (interferón gama) la cual es un inhibidor natural de la producción intersticial de colágeno.¹⁸ La combinación de estos procesos da como resultado el adelgazamiento y ruptura posterior de la capa fibrosa, lo cual se traduce clínicamente en síndromes isquémicos tipo angina inestable, infarto del miocardio y muerte.



Fuente: O' Connor et al. Potential infectious etiologies of atherosclerosis: A multifactorial perspective. *Emerging infectious disease*. Oct 2001;7(5).

Figura 1. Papel de las citoquinas en el ateroma

Hipótesis eco: activación de las células del ateroma por productos bacterianos asociados y citoquinas liberadas en respuesta a la infección intravascular. Estas moléculas producen una respuesta tipo "eco" de las citoquinas desde las células inflamatorias que residen en la placa aterosclerótica. Así mismo, estas citoquinas extravasculares estimulan la producción hepática de los reactantes de fase aguda, entre ellos el fibrinógeno que puede contribuir a la trombosis arterial.

CAUSAS POTENCIALES DE INFLAMACIÓN CRÓNICA

Se ha propuesto una amplia variedad de factores potenciales aterogénicos en los procesos inflamatorios. En algunas no se requiere la existencia de ningún factor de riesgo en particular; de hecho, la lipoproteína oxidada de baja densidad (LDLox), un factor de riesgo conocido en el desarrollo de aterosclerosis coronaria, ha demostrado tener un efecto proinflamatorio.¹⁹ Esta afirmación, sin embargo, puede ser controvertida, ya que diferentes trabajos no han podido correlacionar los niveles de PCR con los elementos específicos del perfil lipídico incluyendo principalmente LDL.¹³ Una ausencia similar de correlación se da entre los niveles de PCR y otros factores de riesgo clásicos para enfermedades cardiovasculares, tales como diabetes, hábito de fumar, e historia familiar.²⁰ Igualmente, existe la posibilidad de que agentes exógenos, no relacionados en la actualidad como factores de riesgo, puedan tener el potencial de estimular los estados de inflamación crónica, generando el desarrollo o progresión de la ruptura de la placa aterosclerótica.

La infección es un agente potencial externo, y en su presentación crónica puede tener causalidad en el desarrollo de la enfermedad coronaria en forma similar a la previamente relacionada con la enfermedad ulcerosa péptica.²¹ Anteriormente se consideraba que la exagerada producción en la secreción de ácido gástrico era la causa de la úlcera péptica y actualmente se conoce que esta

enfermedad es el resultado de la infección crónica por *Helicobacter pylori*. La posibilidad de que otra enfermedad degenerativa crónica, como es el caso de la aterosclerosis progresiva, pueda ser el resultado de una infección, parece posible. Una amplia variedad de agentes infecciosos ha sido propuesta en esta asociación, dentro de los que se incluyen: *Chlamydia pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, *H. pylori* y otros agentes bacterianos especialmente asociados con la presencia paralela de enfermedad periodontal.

El profesor Petter Libby expuso recientemente en el Simposio Internacional de Aterosclerosis (ISA), en Kyoto (Japón), el papel de la infección en el desarrollo de la aterosclerosis, postulando que ésta es una entidad fundamentalmente inflamatoria, y que entre los sucesos iniciales para la formación de la lesión se encontraban el reclutamiento, activación y migración de macrófagos dentro de la pared arterial en respuesta a los diferentes factores de riesgo, entre ellos la infección.²² En este proceso se han identificado dos moléculas de adhesión celular que juegan un papel fundamental: molécula de Adhesión Celular Vascular-1 (VCAM-1) la cual promueve la unión de los leucocitos al endotelio y la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCO-1) que establece un gradiente que promueve la migración de leucocitos a la pared endotelial.²³ Igualmente, el factor de transcripción nuclear Kappa B (NFkB), responsable de la transcripción y expresión de diferentes agentes proinflamatorios (citoquinas, antioxidantes, LDLox, angiotensina II y endoproduitos

de la glicación avanzada -AGE-), se encuentra activado en el núcleo de las células de la placa aterosclerótica.^{22,23} De igual manera, Libby agregó que la hipertensión y la obesidad, en las que el factor de necrosis tumoral Alfa-1 juega un papel importante, eran a la vez enfermedades inflamatorias en las que las moléculas anteriormente mencionadas pueden jugar un papel importante. A esto se suma el hallazgo de incremento en los niveles de proteína C reactiva reportado con el aumento del índice de masa corporal,^{22,24} y se agrega la acción que desempeña la endotoxina en la inflamación y el daño vascular.²⁵

El plateau alcanzado por la reducción de la prevalencia de la enfermedad cardiovascular en el mundo occidental durante las últimas dos décadas ha llevado a la incansable búsqueda de teorías para explicar la etiología de la enfermedad aterosclerótica en los pacientes que no poseen ningún factor de riesgo tradicional. Estas investigaciones han producido resultados trascendentales para la definición y estratificación de la probabilidad de desarrollar aterosclerosis, a través de los llamados factores de riesgo emergentes, entre los que encontramos la hiperhomocisteinemia, reactantes de fase aguda (proteína C reactiva) y la infección, entre otros,^{26,27} que tienen impacto tanto a nivel coronario como a nivel endotelial en otros sitios como el sistema nervioso central, al aumentar el riesgo de enfermedad cerebrovascular.^{11,28}

Así mismo, los datos sobre morbilidad por enfermedad crónica (incluyen

do aterosclerosis) y enfermedades infecciosas, en los países en vía de desarrollo, a diferencia de los datos norteamericanos, han revelado una relación independiente entre las tasas de mortalidad y el nivel de educación y estado socioeconómico de los individuos. Estas observaciones generan interrogantes acerca de la aterogénesis y ciertas exposiciones ambientales, entre ellas agentes infecciosos que puedan estar implicadas en dicho proceso.²⁹

Por otro lado se han revelado datos sobre el papel de la infección en la infancia y la aterosclerosis, evidenciado por alteraciones en la morfología de la pared vascular carotídea y el perfil lipídico. Petru Liuba y colegas realizaron un estudio a partir de la evidencia acumulada acerca de las infecciones a repetición, asociadas con daño y cicatrización incompleta a nivel vascular, y encontraron que las infecciones agudas en niños están acompañadas de un aumento de la modificación oxidativa del LDL y una disminución de los niveles plasmáticos de HDL, lo que puede sugerir un riesgo cardiovascular incrementado producido por las infecciones en la infancia.³⁰

Se ha reportado que las infecciones pueden interactuar con otros factores de riesgo cardiovasculares y aumentar la probabilidad de desarrollar aterosclerosis. Así lo demostraron Kiechl y colaboradores en el estudio Bruneck, en Austria, en el que se evaluaron a 10 años los cambios en la aterosclerosis carotídea en pacientes fumadores y con infecciones crónicas.³¹ Los investigadores

concluyeron que los fumadores activos, con infecciones, tenían 3 veces mayor probabilidad de desarrollar aterosclerosis temprana si además habían sufrido infecciones crónicas, y que el riesgo de aterosclerosis avanzada era independiente de la presencia o no de enfermedades infecciosas. Es notable que los participantes expuestos a humo ambiental fueron vulnerables a infección crónica, y solo aquellos infectados experimentaron un mayor riesgo aterosclerótico. A pesar de que ésta constituye la primer evidencia epidemiológica acerca de la infección y el tabaquismo como causa de aterosclerosis, estos datos están en contra de las teorías sustentadas por autores italianos, británicos y austriacos, en las que mencionaban que las acciones proaterogénicas del cigarrillo eran independientes de la presencia o no de agentes infecciosos.³¹

AGENTES INFECCIOSOS ESPECÍFICOS Y ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR

A partir de la búsqueda de vínculos entre los diferentes agentes infecciosos y la enfermedad aterosclerótica se han identificado algunos agentes microbianos (bacterias, virus), que desempeñan un papel importante, de manera específica, en el desarrollo de la placa ateromatosa. Así lo demostraron Espinola-Klein y colaboradores, cuando analizaron los niveles de anticuerpos contra diferentes patógenos infecciosos tomados en 572 pacientes con un seguimiento a 3,2 años.³² Ellos encontraron que los niveles de anti-

cuerpos contra *Chlamydia pneumoniae* ($p < 0.04$), *Helicobacter pylori* ($p < 0.02$), *citomegalovirus* ($p < 0.05$) y el virus del herpes simple 2 ($p < 0.01$) estuvieron asociados de manera estadísticamente significativa con la aterosclerosis avanzada. De igual manera, reportaron que el número de los agentes infecciosos se encontraba también vinculado con la extensión de la aterosclerosis.³²

A continuación exponremos la asociación entre los diversos agentes infecciosos identificados hasta el momento y la enfermedad cardiovascular:

Asociación entre *Chlamydia pneumoniae* y aterosclerosis

La *Chlamydia pneumoniae* fue aislada en 1986 por Grayston y colaboradores, y ha sido encontrada responsable de una gran variedad de enfermedades respiratorias, entre las que se incluye el 10% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad. La *Chlamydia pneumoniae* es un patógeno intracelular obligado con un ciclo único de vida. Su principal ruta de acceso al cuerpo es la vía respiratoria y permanece fuera de las células, dentro de unas esporas conocidas como cuerpos elementales. Una vez dentro de la célula huésped utiliza los propios metabolitos de la célula para desarrollarse y constituir una estructura metabólicamente activa pero no infecciosa llamada cuerpo reticular. En esta forma, la bacteria tiene la habilidad de dividirse y diferenciarse en nuevos cuerpos elementales, los cuales tienen la capacidad de invadir otras células hués-

ped. La *Chlamydia pneumoniae* también puede convertirse dentro de la célula en un metabolito inactivo denominado cuerpo persistente.³³ En este estado, la bacteria puede permanecer básicamente indetectable al sistema inmune y a los antibióticos, probable explicación al por qué los ensayos clínicos con antibióticos no han sido efectivos. La asociación propuesta entre aterosclerosis y *Chlamydia pneumoniae* se basa en la evidencia serológica, patológica, modelos animales y estudios clínicos realizados.

Diversos estudios que analizan la presencia de infecciones múltiples y el desarrollo de la aterosclerosis, establecen que la *C. pneumoniae* es un patógeno específico para este tipo de lesiones.^{34,35} Ezzahiri y otros demostraron una asociación entre la *C. pneumoniae* y la inestabilidad de la placa aterosclerótica en ratones que fueron expuestos a la bacteria y que posteriormente se seroconvirtieron y desarrollaron placas ateroscleróticas en sus aortas que contenían DNA del patógeno en su interior. La infección no se asoció a cambios en el área o tipo de la lesión pero sí a una capa fibrosa más delgada y a un aumento en la inmunoreactividad de las metaloproteinasas MMP-2 y 9, lo que representa una mayor inestabilidad y vulnerabilidad de la placa a la ruptura.³⁶ Adicionalmente se ha encontrado que en ratones Apo E3-Leiden esta bacteria amplifica la respuesta inflamatoria por un aumento en los linfocitos T de la placa aterosclerótica.³⁷

Por otro lado se ha implicado la *C. pneumoniae* en la fisiopatología del infarto

agudo del miocardio mediante un proceso inflamatorio sistémico que puede, además, relacionarse con ciertas complicaciones posinfarto. Lo anterior se basa en el estudio realizado por Jaber y otros, en el que se analizaron 83 pacientes con infarto agudo de miocardio, 51 de los cuales presentaban además de la infección por *Chlamydia*, algún proceso inflamatorio no específico; los otros 32 presentaron infección por *Chlamydia* pero sin evidenciar ningún proceso inflamatorio. Los investigadores encontraron que la incidencia de factores de riesgo asociados (obesidad, tabaquismo, diabetes, hiperlipidemia e hipertensión) era menor en los pacientes sin inflamación, aunque no era una diferencia estadísticamente significativa. Por otro lado, la incidencia de eventos cardiovasculares (reinfarto, enfermedad cerebrovascular, muerte o arritmia) fueron mayores en el grupo con inflamación concurrente, aunque la tasa de falla cardíaca o choque cardiogénico no fue estadísticamente significativa en el grupo de inflamación. Adicionalmente, los pacientes pertenecientes a este grupo requirieron tratamiento combinado o más intenso (angioplastia, cirugía de revascularización), más frecuentemente que los pacientes del grupo sin inflamación. Por lo tanto, se deben instaurar estrategias terapéuticas para disminuir la reacción inflamatoria en estos pacientes, la cual puede ser un factor adverso en su presentación clínica.^{35,38} Se ha reportado también que la bacteria puede producir un aumento en la proliferación celular del músculo liso endotelial por medio de las proteínas de shock por ca-

lor (HPS) las cuales se inducen en presencia del microbio y que estimulan la mitogénesis en las células de músculo liso a nivel vascular.^{39, 40} De estas moléculas se considera, por estudios preliminares recientemente realizados,^{41, 42} que la HPS 60 posee propiedades aterogénicas mientras que la HPS 70 parece presentar un efecto protector en cuanto al riesgo cardiovascular.

Evidencia serológica

La primera sugerencia de una asociación entre *C. pneumoniae* y enfermedad arterial coronaria la hicieron Saikku y otros en 1988.⁴³ Ellos describieron la asociación probable entre miocarditis y embolia arterial, con la existencia de títulos elevados de anticuerpos para *Chlamydia*. Además, reportaron que los pacientes que habían sufrido de un infarto o tenían enfermedad arterial coronaria presentaban una frecuencia mayor de seropositividad en los títulos para *Chlamydia pneumoniae*. Esta evidencia serológica se robusteció con los hallazgos posteriores en el *Helsinki Heart Study*,⁴⁴ donde Saikku y su grupo evaluaron pacientes hiperlipidémicos sin documentación previa de enfermedad coronaria a quienes se les asignó para recibir gemfibrozil o placebo. Este estudio demostró que los pacientes basalmente seropositivos para *C. pneumoniae* tuvieron 2,6 veces más posibilidad de desarrollar un evento cardiovascular (infarto, muerte o angina) que los seronegativos.

Sin embargo, al llevar a cabo investigaciones similares ha sido difícil la reproducción de estos resultados, posible-

mente debido a que la interpretación de los diferentes estudios es complicada por la falta de métodos serológicos estandarizados, variaciones entre laboratorios y la pobre reproducibilidad de los resultados de microinmunofluorescencia (estándar de oro para la detección de anticuerpos contra la *C. pneumoniae*), todos aspectos difíciles de controlar.^{45, 46} A pesar de esto se ha demostrado que el inmunoensayo enzimático (EIA) para detectar Ig G e Ig A contra *C. pneumoniae* es equiparable a la microinmunofluorescencia (MIF) la cual, por lo general, requiere un alto nivel de experiencia para su interpretación; por lo tanto, la EIA es una alternativa práctica para la detección de estos anticuerpos en el paciente cardiópata, pero su sensibilidad aumenta a medida que los títulos de anticuerpos se incrementan.⁴⁷

En mayo de 2004, Lindholt y colaboradores⁴⁸ publicaron un estudio realizado en 17 pacientes con aneurisma aórtico abdominal, en el que trataron de establecer una relación entre la presencia de las proteínas de la membrana externa de la *C. pneumoniae* en dichas lesiones y en la placa aterosclerótica, como ya se había postulado en investigaciones previas. Sin embargo, los investigadores encontraron que sólo en uno de los 17 pacientes se encontraron estas proteínas, pero en todos se demostró una fuerte reacción cruzada entre los anticuerpos contra dichas proteínas y la inmunoglobulina humana, lo que indica que las aneurismas aórticas abdominales se comportan como una enfermedad autoinmune, quizás desencadenada por una infección inicial por *C. pneumoniae*.⁴⁸

Más de 38 estudios han demostrado una asociación positiva entre los anticuerpos contra *C. pneumoniae* y la aterosclerosis, mientras existen pocos que no confirmen esta asociación, incluyendo en estos algunas investigaciones recientes con metodología adecuada y bien controlada, en las cuales los niveles de IgG no se correlacionan prospectivamente con riesgo de eventos cardiovasculares en hombres ni mujeres.⁵⁰⁻⁵⁴ Éste es el caso del estudio publicado en 2003, realizado por Navarro-López y colaboradores, en donde se analizó la relación entre la reestenosis coronaria posangioplastia con la actividad inflamatoria e inmunitaria en la sangre periférica y su posible asociación entre infecciones latentes. En él se estudiaron 46 pacientes en quienes se realizaron controles angiográficos posangioplastia, medición cuantitativa de citoquinas proinflamatorias como la interleukina 6 y el factor de necrosis tumoral alfa, así mismo se midieron los marcadores antigénicos contra la *C. pneumoniae* y el *citomegalovirus*. Los investigadores encontraron que los pacientes que presentaron reestenosis coronaria a los 6 meses (27 de los 46) tuvieron una mayor proporción de linfocitos T citotóxicos y de monocitos activados, sin relación aparente con el aumento de las citoquinas ni de las reacciones antigénicas infecciosas. Por lo tanto concluyeron que la reestenosis coronaria tiene una relación directa con una reacción inmunitaria/inflamatoria persistente que no parece estar asociada a las infecciones latentes estudiadas.⁵⁵

Algunas de las diferencias encontradas en otros estudios se refieren al hecho

de que primero, en poblaciones similares y con edades similares la mayoría de los pacientes con enfermedad coronaria (>60 años), tenían prevalencia de seropositividad de *C. pneumoniae* superior al 70%,⁵¹ lo cual hace difícil documentar la diferencia entre la población enferma y la población control. Adicionalmente, debido a la naturaleza transversal de los estudios y a la cronicidad de la aterosclerosis, los pacientes clasificados en el grupo control pueden tener aterosclerosis subclínica, por lo que son inicialmente mal clasificados, y esto se comporta como una variable de confusión al momento de determinar la presencia o no de diferencias entre los grupos. Este hecho no necesariamente indica una ausencia de asociación entre aterosclerosis y *Chlamydia pneumoniae*. Segundo, los altos títulos de IgG o IgA contra *C. pneumoniae* se presentan si el sujeto ha estado expuesto al agente en el pasado, así estos títulos no sean necesariamente un signo de infección activa crónica, sino la memoria inmunológica del individuo. Algunos investigadores, para obviar este problema, han utilizado métodos diagnósticos más específicos tales como la reacción en cadena de la polimerasa, la cual permite detectar segmentos de DNA de *C. pneumoniae* en sueros de pacientes. Así, un pequeño estudio realizado en pacientes llevados a angioplastia encontró que sólo un 13% de los sujetos tuvieron DNA detectable en el sobrenadante de las células, versus el 0% encontrado en los pacientes control.⁵⁶ La importancia de este trabajo radica en demostrar que pacientes con EAC pue-

den tener en su sangre periférica DNA de *Chlamydia* y que un porcentaje aún más alto de estos pacientes pueda ser seropositivo para IgG o IgA. No obstante, cualquiera de esas diferencias, que pueden llegar a ser mayores, está relacionada con la sensibilidad de la prueba o la diferencia en el grado de infección comparado con la infección residual, es evidente la relación positiva aunque no necesariamente causal, entre la *C. pneumoniae* y la aterosclerosis coronaria.

Evidencia patológica

Sugerencias posteriores entre la asociación *C. pneumoniae* y enfermedad coronaria fueron hechas por Shor y otros, en 1992, quienes bajo técnicas de microscopía electrónica, describieron la existencia de *Chlamydia* en las placas ateroscleróticas de las arterias coronarias de siete pacientes.⁵⁷ Partículas intracelulares sugestivas de *Chlamydia* fueron aisladas y luego probadas con técnicas de inmunohistoquímica para confirmar su presencia en el tejido estudiado. Los autores de este trabajo ampliaron sus hallazgos al demostrar posteriormente que el 79% de un grupo de 90 pacientes sintomáticos con aterosclerosis a quienes se les había aterectomía direccional, tenían evidencia de la bacteria.⁵¹ En este estudio se usaron como grupo control, pacientes con trasplante cardíaco que habían desarrollado enfermedad coronaria como consecuencia de un episodio de rechazo. Adicionalmente, el organismo ha sido detectado en placas ateroscleróticas de sujetos con enfermedad periférica arterial.⁵⁸ Cabe resaltar la falta de correlación entre la pre-

sencia de la *C. pneumoniae* en las placas y los hallazgos serológicos positivos en los individuos estudiados.^{59,60}

La confirmación de la presencia de *Chlamydia* en placas ateroscleróticas, a pesar de representar una evidencia fuerte de su papel como factor de riesgo, no es garantía de una relación causal. La *Chlamydia* puede jugar un papel pasivo en las placas ateroscleróticas preexistentes, dentro de las cuales puede residir pero no participar activamente en el desarrollo y mantenimiento de la placa. Así lo demostraron Smieja y otros, en un metanálisis de 18 estudios en los que se evaluaba la presencia de DNA de la bacteria en sangre periférica en células mononucleares con enfermedad cardiovascular, concluyendo que el DNA de la *C. pneumoniae* sí estaba asociado con enfermedad cardiovascular. Sin embargo, se debe tener en cuenta que esto ocurría en estudios de casos y controles no ajustados para otras variables y factores de riesgo, por lo que no es totalmente concluyente.⁶¹

Para tratar de dilucidar el papel de la infección en la EAC, los modelos animales han sido propuestos como una interesante alternativa. En un estudio preliminar realizado por Fong y otros,⁶² de once conejos alimentados con una dieta normal e infectados con *Chlamydia pneumoniae* en forma intranasal, sólo dos presentaron evidencia de lesiones nuevas o intermedias de aterosclerosis en la aorta en las cuatro semanas de seguimiento. Resultados similares fueron reproducidos por Laitinen y otros,⁶³ aunque en este estudio las lesiones encon-

tradas fueron relativamente menores en cuanto a la severidad de la enfermedad.

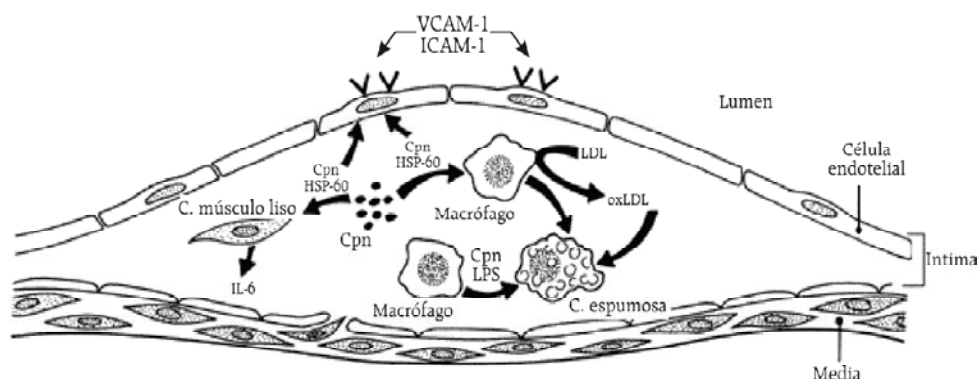
Así pues, cabe una aproximación diferente a la pregunta: ¿sí hay involucrado un papel compartido del organismo en el desarrollo de la aterosclerosis? El entendimiento de la importancia del metabolismo lipídico en el desarrollo de la aterosclerosis humana es una hipótesis combinada en la cual la infección por *Chlamydia* es un factor modulador, ya que mínimos cambios en los niveles de suplementación de colesterol en la dieta pueden acelerar significativamente el desarrollo de aterosclerosis (Figura 2). Ha sido probada una amplia variedad de modelos animales; precisamente en un estudio de modelo animal 30 conejos, sujetos a dietas de 0,25% de colesterol e inoculados intranasalmente con *Chlamydia* en diferentes esquemas (10 sujetos con inoculación de placebo y 20 sujetos expuestos a *Chlamydia*) fueron sometidos al azar a recibir antibioticoterapia. Diez de los conejos que recibieron la inoculación activa recibieron igualmente Azitromicina, un antibiótico ampliamente efectivo contra el organismo; en este estudio se demostró un significativo incremento en el desarrollo de lesiones ateroscleróticas en las aortas de los conejos infectados y no tratados, comparados con los conejos de los otros dos grupos.^{63,64} Ratonones con deficiencia de Apo E y deficiencia del receptor LDL han sido estudiados para el desarrollo de aterosclerosis, después de haber sido infectados con *C. pneumoniae* a través de inoculaciones intranasales.⁶⁵ En este estudio

en particular fue posible detectar el organismo en las paredes de las arterias, con el sucesivo desarrollo de aterosclerosis dentro de esos vasos. Futuros estudios con animales, desarrollados dentro de esta misma línea, permitirán delinear los mecanismos fisiopatológicos exactos a través de los cuales la *Chlamydia* ejerce su papel en los procesos de desarrollo y progresión de la aterosclerosis.

Estudios clínicos con antibióticos y enfermedad arterial coronaria

La *Chlamydia* es sensible a una gran variedad de antibióticos y, aunque su erradicación requiere la intervención de múltiples mecanismos, bien de la molécula antibiótica per se o bien de la respuesta inflamatoria normal del organismo huésped, la evaluación de la posible asociación causal entre el organismo y la aterosclerosis puede hacerse en forma de estudios clínicos de tratamiento.

Han sido reportados tres estudios clínicos iniciales y múltiples estudios de prevención secundaria se desarrollan actualmente para determinar el papel de la *C. pneumoniae* en el desarrollo del proceso aterosclerótico. El primero desarrollado por Gupta y colaboradores,⁶⁶ un pequeño estudio de prevención secundaria en el cual 60 pacientes hombres seropositivos para *Chlamydia*, que habían desarrollado infarto agudo del miocardio, fueron asignados a recibir placebo 20 versus azitromicina⁶⁷ durante un curso de tres días. Los pacientes fueron seguidos durante 18 meses para



Fuente: O' Connor et al. Potential infectious etiologies of atherosclerosis: A multifactorial perspective. Emerging infectious disease Oct 2001;7(5).

Figura 2. Posibles efectos de la *Chlamydia pneumoniae* (Cpn) en el ateroma. La infección por Cpn aumenta la producción endotelial de las citoquinas inflamatorias y la expresión de moléculas de adhesión (VCAM-1), aumentando el reclutamiento leucocitario hacia la pared arterial. La endotoxina de la *Chlamydia* (LPS) puede promover la formación de células espumosas a partir de los macrófagos en el sitio. Así mismo la proteína de shock térmico (HSP-60) puede cumplir ciertas funciones proinflamatorias que afectan la pared arterial, macrófagos, células endoteliales y musculares lisas y promover la oxidación de las lipoproteínas.

desenlaces como muerte, infarto agudo del miocardio o necesidad de revascularización. No obstante el pequeño número de pacientes, fue estadísticamente significativo el hecho de encontrar una apreciable reducción del número de eventos en el grupo que recibió tratamiento con antibióticos (25% versus 8%, $p = 0,03$). En otro estudio realizado en Argentina,⁶⁸ que incluyó a 202 pacientes con angina inestable, estos fueron aleatorizados para recibir un curso de 30 días de tratamiento con Roxitromicina/placebo. El estudio realizó pruebas serológicas como criterio de inclusión,

al final de los 30 días de seguimiento se encontró una reducción estadísticamente significativa con relación al número de eventos cardiovasculares en el grupo que recibió terapia antibiótica (9% versus 2%, $p = 0,03$). Después de un seguimiento de 6 meses, esa diferencia permaneció en el grupo tratado frente al grupo placebo, pero no fue mayor que la encontrada inicialmente. Un tercer estudio⁶⁹ incluye 302 pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida, quienes fueron seropositivos para *Chlamydia pneumoniae*. Dichos pacientes fueron asignados a recibir

Azitromicina / placebo 500 mg/día durante 3 días y posteriormente 500 mg/semana por tres meses. Los pacientes fueron seguidos inicialmente por 6 meses. Fueron obtenidas muestras de sangre basales y a los 3 y 6 meses, para medir marcadores inflamatorios que incluían PCR, interleuquina 1 e interleuquina 6. No se encontraron diferencias basales significativas en los marcadores inflamatorios; sin embargo, a los 6 meses, se halló una reducción en los niveles de PCR y de interleuquina 6 en el grupo control. Estos hallazgos sugieren que el tratamiento antibiótico con Azitromicina por tres meses da como resultado una reducción de los niveles de marcadores inflamatorios en pacientes con enfermedad coronaria, lo cual se traduce en una posible reducción de eventos clínicos. Este hecho, aunque novedoso, requiere el desarrollo de futuros estudios prospectivos. Sander y colaboradores publicaron, en febrero de 2004, un estudio doble ciego, randomizado, en el que se desliga el beneficio causado por los antibióticos - en este caso también se utilizó la roxitromicina por 30 días- con la enfermedad aterosclerótica, pero a nivel carotídeo. Ellos analizaron 272 pacientes con engrosamiento de la íntima arterial a nivel de la carótida común y con enfermedad cardiovascular isquémica, tanto seropositivos como seronegativos para *C. pneumoniae* y les hicieron seguimiento durante 4 años. Como resultado encontraron sólo un efecto limitado y transitorio en la aterosclerosis incipiente de los pacientes intervenidos, demostrando de nue-

vo la falta de argumentos convincentes para la utilización de antibióticos como prevención cardiovascular.⁴⁹

A partir de los resultados anteriores se han desarrollado una serie de estudios clínicos, de los cuales el WIZARD, realizado por la Universidad de Duke, es uno de los más recientemente publicados.⁷¹ Éste se realizó con el fin de determinar el efecto de una terapia antibiótica por doce semanas en eventos coronarios de pacientes con enfermedad arterial coronaria estable y exposición conocida a la *C. pneumoniae*. Es un ensayo clínico controlado, randomizado, con placebo multicéntrico, en el que se estudiaron 7.747 adultos con infarto agudo de miocardio previo (al menos 6 semanas antes) con un título de IgG para *C. pneumoniae* de 1:16 o más. 3.879 pacientes recibieron azitromicina (600 mg/día por 1 semana, luego 600 mg/semana de la semana 2 a 12) los restantes 3.868 pacientes recibieron placebo. El desenlace primario clínico evaluado fue muerte, infarto del miocardio, reinfarto no fatal, hospitalización por angina inestable y la necesidad de revascularización. Después de una media de 14 meses de seguimiento no se encontró una reducción significativa en el riesgo de sufrir un evento primario entre el grupo de azitromicina vs placebo ($p = .23$). Al realizar el análisis de datos se encontraron beneficios tempranos de la azitromicina en el evento primario de muerte o reinfarto, pero estos disminuyeron con el paso del tiempo. No hubo ninguna reducción significativa en el riesgo para ninguno de los componentes del desen-

lace primario clínico, incluyendo muerte (8%), infarto recurrente (7%), procedimientos de revascularización (5%) u hospitalizaciones por angina (1%). Dentro de los efectos adversos reportados el porcentaje fue del 13,2% para los pacientes que recibieron azitromicina vs 4,6% en el grupo placebo. Con estos estudios se concluye que los pacientes con IAM y evidencia de infección por *C. pneumoniae* que reciben azitromicina por 3 meses no presentan una reducción significativa de las secuelas clínicas de la enfermedad coronaria.⁷¹⁻⁷⁴

En este momento está en curso otro estudio, patrocinado por el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH): *ACES Azythromycin and Coronary Events Study* planea enrolar más de 4.000 pacientes con enfermedad arterial conocida. Debido a la dificultad en la erradicación de la infección intravascular por *Chlamydia pneumoniae* con períodos cortos de antibiótico, los pacientes recibirán en forma aleatorizada, tratamiento completo por 4 años de azitromicina versus placebo. No es requisito la seropositividad inicial para *Chlamydia*, aunque los niveles serológicos serán medidos y seguidos. Los desenlaces primarios de este estudio son mortalidad total, infarto del miocardio, necesidad de revascularización y rehospitalización por angina dentro de los 4 años de seguimiento.

No obstante los posibles desenlaces de estos estudios, continua existiendo dificultad para probar la relación causal de la infección en la EAC. La falta de eficacia de los estudios clínicos resulta no

del hecho de una hipótesis incorrecta que se deba probar, sino de la inhabilidad para erradicar el organismo efectivamente, tal vez como consecuencia de la intracelularidad del organismo, así como del papel que pueda tener en el control de la infección y la interacción de mecanismos de respuesta propios a la infección (liberación de sustancias activadoras, migración de linfocitos, proliferación de macrófagos, etc.).

La *C. pneumoniae* juega un papel en la iniciación y en el desarrollo de los estados de aterosclerosis y, aunque su erradicación interviene el desarrollo de futuros eventos, esta erradicación está asociada principalmente a un retardo en la progresión de las lesiones significantes. Probar esta hipótesis requiere una aproximación de prevención primaria más que secundaria, pero debido a la complejidad del desarrollo de estudios de prevención primaria aún no ha sido determinada. El hecho de que el tratamiento antibiótico dé como resultado una significativa reducción de los eventos clínicos, no es prueba causal del papel de la *Chlamydia* en la enfermedad. La azitromicina posee un perfil amplio y puede ejercer su efecto a través de varios mecanismos; tal vez la reducción de la carga infecciosa efectiva pueda disminuir la inflamación crónica y la aterosclerosis asociada pero, de igual manera, la azitromicina podría, por mecanismos diferentes, intervenir en esta posibilidad. Los antibióticos macrólidos, de los cuales la azitromicina es un representante, poseen acciones significativas e independientes desde el punto de vis-

ta antiinflamatorio. Esas múltiples acciones potenciales de la azitromicina deben ser confirmadas mediante los resultados de los estudios clínicos. Mientras esos resultados estén pendientes muchas variables permanecerán en la mente. Primero, no es claro cuál de los antibióticos puede alcanzar más profundamente el interior de la placa aterosclerótica, luego, la eficacia "in vivo" permanece como un interrogante. Segundo, no se conoce a ciencia cierta si el antibiótico puede permitir formas activas pero persistentes del microorganismo, así que mientras los pacientes lo estén recibiendo, es posible que el organismo esté suprimido, pero una vez se suspenda, la infección crónica podría reaparecer. Finalmente, se deben tener en cuenta las consecuencias que trae consigo el consumo crónico de antibióticos, como la intolerancia gastrointestinal y los demás efectos secundarios molestos para el paciente, aunados a toda la carga farmacológica que de por sí tienen las personas que reciben prevención secundaria cardiovascular. Cabe resaltar uno de los aspectos más importantes que pueden estar en contra del uso de estos agentes como es que la erradicación satisfactoria del microorganismo requiere largos ciclos de antibióticos, lo que aumenta de manera secundaria la probabilidad de desarrollar mecanismos de resistencia a los antimicrobianos por parte de estos patógenos y que en lugar de estar combatiendo el microorganismo de manera aislada, estamos promoviendo el surgimiento de cepas más virulentas y que representen un dolor de cabeza para el curso y

tratamiento de otras entidades patológicas, lo que no puede ser ignorado.

Se ha descrito una variedad potencial de mecanismos causales a través de la cual la *C. pneumoniae* puede iniciar o acelerar la progresión de la aterosclerosis. Aunque la *C. pneumoniae* puede infectar una amplia variedad de tipos celulares, parece tener, de algún modo, un especial tropismo por las células asociadas con la aterosclerosis. Específicamente, la *C. pneumoniae* es capaz de infectar la célula endotelial, así como al macrófago. En la placa aterosclerótica, aunque no en todos los casos, la *C. pneumoniae* se ha encontrado dentro de las células espumosas. Como se mencionó anteriormente, estas células activadas parecen tener un papel crítico en la patogénesis de la inestabilidad de la placa. Se ha encontrado que cultivos celulares de monocitos pueden ser transformados en macrófagos a través de la adición de LDL oxidada al medio de cultivo. Kark y Leinonen han reportado en modelos similares, que la infección por *C. pneumoniae* acelera significativamente el desarrollo de células espumosas y permite su transformación a niveles mucho más bajos de LDL.⁷⁵ Este hallazgo podría dar una posible explicación al hecho de que la infección por *Chlamydia* aumente la susceptibilidad de la pared de los vasos a un daño por tóxico LDL oxidado. En cultivos celulares, Fryer y colaboradores han demostrado, adicionalmente, que la infección de las células musculares lisas interviene significativamente con un estado procoagulante mediante la disminución en la producción de activador del plasminógeno tisular y

un incremento en la producción de factor tisular.⁷⁶ Parece posible que la infección de las células endoteliales con *C. pneumoniae* estimule el sistema local de coagulación en la pared de los vasos e incremente los factores potenciales de trombosis coronaria, mecanismos conocidos dentro de la fisiopatología de los síndromes coronarios.

Resumen

La *C. pneumoniae* ha sido asociada con aterosclerosis coronaria a través de numerosos mecanismos: 1) Aislada en estudios seroepidemiológicos, 2) Presente en una significativa mayoría de las lesiones ateroscleróticas, 3) Su inoculación intranasal inicia y acelera el desarrollo de aterosclerosis en modelos animales, y 4) Múltiples estudios clínicos han demostrado un efecto benéfico en su prevención secundaria dentro del proceso de aterosclerosis. Se requiere información adicional antes de recomendar el uso corriente de antibióticos en el tratamiento de lesiones preexistentes de aterosclerosis. La apropiada utilización de terapias antibióticas o vacunas en la prevención primaria de la aterosclerosis asociada con la *C. pneumoniae* no ha sido aun documentada.

Avances recientes en técnicas inmunológicas y la descripción del genoma completo de la *C. pneumoniae* han permitido la identificación de antígenos que pueden tener algún grado de inmunidad protectora; sin embargo, todavía quedan muchos aspectos por elucidar acerca de los mecanismos de defensa

del huésped, que deben ser identificados antes de implementar ensayos clínicos con vacunas contra este patógeno.^{77, 78} Las investigaciones del Dr. Binder y otros promueven la búsqueda de opciones terapéuticas por esta vía. Él postula que la inmunización con antígenos neumocócicos aumenta los títulos de anticuerpos similares al E06, un tipo de autoanticuerpo dirigido contra el colesterol LDL oxidado, y de esta manera podría disminuir la extensión de la enfermedad aterosclerótica. No obstante, estos hallazgos sólo han producido resultados en ratones y en el momento, el estreptococo de la neumonía es el único agente relacionado con esta teoría.⁷⁹

ASOCIACIÓN ENTRE CITOMEGALOVIRUS Y ATEROESCLEROSIS

La hipótesis de que los virus puedan estar asociados en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis ha sido propuesta desde hace algunos años, pero, a pesar de los esfuerzos por establecerla, no ha sido aún confirmada. El candidato con mayor soporte para establecer esta asociación es un virus de la familia herpes-virus, el *citomegalovirus*. En 1960 se descubrió que los herpes-virus estaban relacionados como agentes causales de un desorden maligno en los pollos llamado linfomatosis de Marek.⁸⁰ Los pollos con esta enfermedad desarrollaban aterosclerosis significativa, lo cual sugirió la inquietud de que otros virus capaces de infectar humanos pudieran ser también inductores de atero-

esclerosis. Adam y colaboradores desarrollaron dos estudios para probar esta hipótesis; en el primero de ellos⁸¹ demostraron que títulos altos de *citomegalovirus* se encontraban en pacientes con enfermedad coronaria documentada. Dichos títulos fueron significativamente mayores en los sujetos a los cuales durante los 5 años de seguimiento se les documentó necesidad de revascularización, frente a aquellos que tenían aterosclerosis estable. En el segundo estudio fue posible aislar el virus de las muestras de tejido aterosclerótico en un 90% de los sujetos-caso, versus aquellos considerados control. Estudios de casos y controles, basados en resultados sero-epidemiológicos, suelen ser difíciles de realizar en virtud de la alta incidencia de seropositividad del brazo control.

Evidencia más conclusiva entre la asociación de *citomegalovirus* y arteriopatía ha sido encontrada en los pacientes sometidos a trasplante cardíaco. En el estudio de Stanford⁸² los receptores de trasplante seropositivos para *citomegalovirus* experimentaron mayor frecuencia de rechazo del injerto, así como desarrollo acelerado del proceso aterosclerótico. Los pacientes seropositivos presentan una significativa mayor mortalidad a los 10 años de seguimiento post-trasplante. Otros estudios que señalan el posible papel del *citomegalovirus* en la reestenosis coronaria, proponen mecanismos de inhibición o degradación de proteínas tales como la p53, las cuales intervienen en los mecanismos de apoptosis. Sin embargo, en la actualidad, dichos mecanismos no están claramente establecidos y harán falta futuras evaluaciones para definirlos.

Lin y otros estudiaron la asociación de CMV o *C. pneumoniae* en 200 pacientes con enfermedad aterosclerótica avanzada de las extremidades, disminución de la respuesta inmune a la infección y diabetes mellitus, encontrando que a 64 pacientes (32%) se les detectaron secuencias de ácidos nucleicos de CMV por PCR de las lesiones arteriales y sólo 7 (3,5%) de los 200 presentaron positividad para *C. pneumoniae* a nivel de la placa y de éstos 6 tenían además positividad para CMV.⁸³ Así mismo, Grahame-Clarke y otros demostraron que los individuos con seropositividad para CMV tienen cierto grado de disfunción endotelial y respuestas disminuidas al óxido nítrico; reportaron además que esta asociación es independiente de los factores de riesgo tradicionales y puede estar asociada con un incremento en la carga aterosclerótica.⁸⁴ Cabe resaltar que los mecanismos a través de los cuales el CMV aumenta la aterosclerosis están influenciados también por el género, ya que para hombres el riesgo cardiovascular va de la mano con la inflamación producida por el patógeno, y en mujeres tiene que ver más con la respuesta inmune generada por el huésped.⁸⁵

Posibles mecanismos causales entre citomegalovirus y AT

En adición a los efectos que la infección por *citomegalovirus* puede tener en el apropiado funcionamiento de p53 y el papel de ésta en la aterogénesis, se han propuesto algunos otros mecanismos potenciales acerca de cómo el *citomegalovirus* interviene en la aterosclerosis.

Muchos investigadores han documentado que la infección por *citomegalovirus* puede dar como resultado una fibrinólisis inefectiva y un incremento en la producción de lipoproteína a (Lp-a), los cuales parecen tener un papel en la progresión de la aterosclerosis. También, el citomegalovirus ha sido encontrado alterando la función del factor de von Willerbrand contenido en las células endoteliales, el cual, como conocemos, posee una acción procoagulante dentro de la arteria coronaria. Desde un ángulo de diferencias mecánicas, estudios preliminares han mostrado que la infección de macrófagos por *citomegalovirus* ha tenido un efecto directo, al inducir la regulación positiva del receptor de LDL oxidado, el cual, potencialmente, aumenta la conversión de los macrófagos a células espumosas activadas. Recientemente fue reportada la asociación entre infección por citomegalovirus murino y la expresión de genes proateroscleróticos en placas encontradas a nivel arterial. Éste fue un estudio publicado en febrero de 2004 por Burnett y otros, en el que se identificó una mayor proporción en la presentación de moléculas de adhesión celular (proteína quimoatrayente de los monocitos, monoquina inducida por el interferón, y la proteína 10 interferón-inducible) en los ratones infectados con el virus, en quienes además, a nivel patológico, se encontró un aumento en el área de la lesión ateromatosa.⁸⁶

Resumen

La asociación entre *citomegalovirus* y aterosclerosis no está aún establecida.

Se han hallado asociaciones serológicas en pequeños estudios de cohorte y estudios de casos y controles; también, un rápido y progresivo proceso de aterosclerosis, resultante en una alta mortalidad después de la documentación angiográfica en pacientes seropositivos para *citomegalovirus*. Mecanismos potenciales por los cuales el *citomegalovirus* podría acelerar la aterosclerosis se han descubierto, entre los que se incluyen la activación de la p53, inhibición de la apoptosis, potenciación de un estado procoagulante y sobreexpresión del receptor del LDL en los macrófagos. Todos estos procesos, finalmente, incrementan la susceptibilidad de activación y desarrollo de las células espumosas activadas.

ASOCIACIÓN ENTRE *HELICOBACTER PYLORI* Y ATEROSCLEROSIS

El *H. pylori* es un bacilo espiral gran negativo flagelado que infecta naturalmente a humanos y monos. Es un bacilo no invasivo, que igual puede vivir en las capas musculares que hacen parte de la mucosa gástrica o adheridos a ella. La prevalencia del *H. pylori* es cerca de 30% en los Estados Unidos y cerca de 80% en los países en desarrollo. En los Estados Unidos, 50% de la gente tiene evidencia de una infección por *H. pylori* antes de los 60 años. La mayoría de los sujetos muestran adquisición o pérdida espontánea de la infección. Éste parece ser un comportamiento constante de la infección en los adultos y menos común en los niños.

El *H. pylori* ha demostrado tener un papel causal en la inflamación gástrica y en la enfermedad ulcerosa péptica. Este papel ha sido establecido porque, primero, la presencia de infección es un factor de riesgo en el desarrollo de futuras úlceras; segundo, las úlceras no se desarrollan en ausencia de infección, excepto cuando existe otro factor causal como las drogas antiinflamatorias no esteroideas; tercero, el cuidado de la infección da como resultado una dramática caída de las tasas de úlcera péptica, desde 80% hasta 15% durante el primero y cuarto año. La infección gástrica con *H. pylori* es incluso asociada con el desarrollo de cáncer de estómago.

En la actualidad la evidencia entre la asociación *H. pylori* y aterosclerosis se hace principalmente desde el punto de vista serológico, aunque la evidencia patológica, si bien menos fuerte, también existe.⁸⁷ La primera sugerencia de una asociación se hizo en 1994 cuando Mendall y colaboradores reportaron que 59% de 111 pacientes con enfermedad coronaria documentada habían sido positivos para *H. pylori* comparados con 39% de los controles pareados por edad y sexo.⁸⁸ Por lo menos 19 estudios epidemiológicos han reportado una asociación entre la seropositividad de *H. pylori* y enfermedad cardiovascular. En algunos de estos estudios se ha encontrado una tendencia de asociación positiva con la seropositividad de *H. pylori*. La asociación general parece ser pequeña, pero no deja de crear expectativas. Un meta-análisis con un significativo número de esos estudios, desarrollado por Danesh y Peto⁸⁹, demostró una débil asociación

entre la seropositividad por *H. pylori* y aterosclerosis. Adicionalmente, dos pequeños estudios del grupo de St Georges, han demostrado que los pacientes con seropositividad para *H. pylori* poseen altas concentraciones de marcadores inflamatorios incluyendo fibrinógeno, PCR y leucocitos.⁸⁹ Esto sugiere que las reacciones autoinmunes contra el HPS-60 endógeno y otros antígenos pueden ser involucradas en aterogénesis. El *H. pylori* contiene una proteína similar al HPS-60 y la posibilidad de una asociación entre la infección de *H. pylori* y la respuesta inmune debe ser investigada. Adicionalmente, una cepa específica de *H. pylori* parece tener una citoquina asociada al gen A y ser más virulenta que las usualmente encontradas en la aterosclerosis coronaria. A la fecha el *H. pylori* no ha sido detectado en las paredes de las arterias ateromatosas.

Para tratar de aclarar cual es el mecanismo por el cual el *H. pylori* incrementa el riesgo de sufrir aterosclerosis, Bloemenkamp y otros desarrollaron una investigación en la que analizaron 150 pacientes de sexo femenino con enfermedad arterial periférica, comparados con 412 mujeres sanas en el grupo control, para tratar de establecer una relación entre la concentración de homocisteína y la evidencia de infección por *H. pylori* con riesgo cardiovascular. En ellas se midieron anticuerpos sanguíneos, homocisteína, ácido fólico y vitamina B12, encontrándose que en el grupo de pacientes con enfermedad arterial periférica los títulos positivos para *H. pylori* eran positivos en 42% comparado con 27% en el grupo control. Sin embargo, no en-

contraron ninguna evidencia que diera soporte a la hipótesis de que este incremento en el riesgo cardiovascular estuviera asociado a un aumento en los niveles séricos de homocisteína por parte del patógeno.⁹⁰ Por otro lado, Mayr y otros encontraron una asociación importante del *H. pylori* y la aterogénesis, pero con cepas muy virulentas que poseían el gen A asociado a la citotoxina (CagA), mencionado en párrafos anteriores.⁹¹

Se ha logrado establecer una evidencia clínica en la asociación de *H. pylori* con enfermedad coronaria, al demostrar que su infección puede cursar con bajos niveles de colesterol HDL y que su erradicación con el tratamiento triconjugado (inhibidor de la bomba de protones más dos antibióticos) se ha relacionado con aumentos de los niveles del colesterol HDL hasta en un 25%. Sin embargo, se ha demostrado también el aumento de otras lipoproteínas como la Apo-A1 y Apo-A2 y los triglicéridos con esta terapia, lo que propone la realización de más investigaciones para poder llegar a una conclusión más objetiva.^{70,92}

A pesar de lo anterior, en un subestudio del estudio HOPE, se determinó que, a diferencia del CMV, ni el *H. pylori*, *C. pneumoniae* o el virus de la hepatitis A demostraron un incremento en la tasa de eventos cardiovasculares al medir sus anticuerpos.⁹³

ENFERMEDAD PERIODONTAL Y ATEROESCLEROSIS

Los pacientes con pobre dentición, especialmente aquellos con enfermedad

periodontal, tienen una frecuencia alta de episodios de bacteriemia.⁶⁷ Los agentes infecciosos involucrados son usualmente bacterias *gram negativas* como *Porphyromonas gingivalis* o *Streptococcus viridans*. La enfermedad periodontal y otras infecciones dentales incrementan el riesgo de desarrollo subagudo de endocarditis en pacientes con enfermedad vascular o válvula protésica cardíaca. La evidencia acumulada sugiere que la infección periodontal crónica puede ser otro factor de riesgo en el desarrollo de enfermedad cardíaca aterosclerótica.

En 1989, Mattila y colaboradores informaron el resultado de un estudio de casos y controles en el cual encontraron una fuerte asociación entre enfermedad dental e infarto agudo del miocardio.⁹⁴ En 1993, DeStefano y colaboradores desarrollaron un estudio de 9.760 hombres sanos quienes habían sido llevados a valoración dental en 1970.⁹⁵ Se encontró que los pacientes que habían tenido evidencia de periodontitis en el examen inicial, tuvieron 25% más probabilidad de tener un evento isquémico cardíaco que los pacientes inicialmente sanos. El RR fue especialmente significativo en el grupo de los hombres jóvenes (<50A) (RR 1,7). Posteriormente Beck y colaboradores,⁹⁶ en un estudio similar de cohortes en 1.147 hombres con enfermedad periodontal seguidos por 20 años, encontraron que la presencia de enfermedad periodontal tenía un riesgo para enfermedad coronaria fatal y eventos isquémicos cerebrales de 1,9 y 2,8 respectivamente.

El mecanismo biológico por el cual la enfermedad periodontal o la escasa higiene permiten el desarrollo de enfermedad coronaria no ha sido claramente establecido, pero han sido propuestas una amplia variedad de posibilidades. Puede decirse que la asociación establecida no es causa-efecto del todo, aunque es seguro que la infección periodontal puede distribuir una gran variedad de productos tóxicos bacterianos y de citoquinas inflamatorias que inicien o exacerben el proceso aterogénico y los eventos trombogénicos. Estudios básicos desarrollados por Meyer y colaboradores han documentado que la bacteriemia intermitente por *Streptococcus sanguis* tiene la capacidad de inducir agregación plaquetaria, lo que *in vivo* da como resultado enfermedad coronaria.⁹⁷ Este efecto protrombótico contribuye al desarrollo de aterosclerosis y sus complicaciones isquémicas asociadas. Se cree, inclusive, que la enfermedad periodontal, una vez establecida, puede proveer un límite biológico de endotoxinas, las cuales sirven como iniciadores de la exacerbación de la aterosclerosis y los eventos trombóticos. También se ha reportado la presencia de otras bacterias pertenecientes a la flora oral, menos frecuentes a nivel de la placa aterosclerótica, como el *Actinobacillus actinomycetemcomitans* y la *Prevotella intermedia*.⁹⁸

Kuramitsu y colaboradores realizaron un estudio para dilucidar los posibles mecanismos de acción de la *P. gingivales* como factor de riesgo cardiovascular. En éste se analizó cómo esta bacteria inducía la formación de células espumosas en cultivos celulares de macrófagos. Se encontró

que la cepa 381 de este patógeno cumple un papel importante pero no esencial en la formación de la placa ateromatosa.⁹⁹

OTROS AGENTES INFECCIOSOS RELACIONADOS CON LA ATEROSCLEROSIS

Recientemente se han realizado estudios en la búsqueda del papel que cumplen diversos patógenos en el desarrollo de enfermedad cardiovascular. Nichol y otros estudiaron dos cohortes de pacientes mayores de 65 años: la primera, de 140.055, entre 1998-1999 y la segunda, de 146.328, entre 1999-2000; de estos, 55,5% y 59,7% respectivamente recibieron inmunización para influenza. Se encontró que los pacientes que recibieron vacuna en contra de la influenza presentaron una reducción de la tasa de hospitalizaciones por enfermedad cardíaca, menor incidencia de enfermedad cerebrovascular, menor tasa de neumonía o influenza y una reducción del riesgo de muerte por todas las causas.^{100, 101} De igual manera Lavallée y otros concluyen en un estudio en el que se analizaron 270 pacientes con infarto cerebral que la vacuna contra la influenza puede proteger en contra de esta entidad, probablemente al reducir las infecciones, o simplemente identificar un grupo de bajo riesgo por unos mejores hábitos de vida, lo que subestimaría dichos resultados.¹⁰² De igual manera se ha estudiado el papel de la vacuna en los pacientes con síndromes coronarios agudos, pero los resultados dejan a medio camino las

conclusiones que permitirían establecer su utilidad en estas patologías, proponiendo realizar mayores estudios en diferentes poblaciones.^{103, 104} La asociación entre aterosclerosis y los virus de la influenza podría explicarse, en parte, por los hallazgos reportados de la permanencia del virus en la placa aterosclerótica, lugar que a la vez podría servir como sitio de reservorio del patógeno y favorecer infecciones a repetición.¹⁰⁵ No obstante se deben realizar más investigaciones para esclarecer el verdadero papel de este tipo de virus como factor de riesgo, y en caso de encontrarse alguna relación, cuál sería el punto clave a intervenir para la prevención de la enfermedad cardiovascular desde este punto de vista.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

En cuanto al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se ha reportado asociación entre miocarditis y cardiomiopatía clínicamente significativa con este agente infeccioso, pero son aspectos poco comunes encontrados concomitantes con esta infección. La hipertensión pulmonar y el tromboembolismo pulmonar son entidades también relacionados al VIH, así como también ciertos desórdenes de los lípidos plasmáticos (hipertrigliceridemia e hipocolesterolemia) y la vasculitis por daño endotelial directo producido por el virus. Así mismo se ha identificado un papel en la aceleración de la lesión aterosclerótica causada por el VIH, principalmente a nivel carotídeo en la íntima arterial, en donde la lesión progresa mucho más rápidamente. En estos pacientes, esta lesión se asocia a los factores de riesgo coronarios clásicos.¹⁰⁹

Estos aspectos parecen no estar relacionados con la terapia antiretroviral, aunque en un principio se le adjudicaron las complicaciones cardiovasculares ocurridas con el VIH a quienes consumían estos medicamentos, siendo un punto en contra que entorpeció la acogida de muchos de ellos por parte de personal médico y de los pacientes, pero finalmente lograron su aceptación, luego de demostrar que no existía una causalidad directa con este tipo de complicaciones, sino que más bien ocurrían por el mismo virus.¹¹⁰⁻¹¹³

Igualmente se han postulado otros agentes como potenciales causas de enfermedad cardíaca aterosclerótica como el herpesvirus humano tipo 8, el virus de la hepatitis A, el de la hepatitis C, entre otros; sin embargo, es necesario profundizar más en diferentes hipótesis y realizar un mayor número de estudios bien diseñados con resultados estadísticamente significativos que puedan brindar una luz para responder todos estos interrogantes.¹¹⁴⁻¹¹⁷

RESUMEN

Una diversidad de frentes respecto a la infección crónica la han asociado frecuentemente al desarrollo de aterosclerosis y sus complicaciones, tales como angina inestable, infarto del miocardio y eventos cerebrales. Las específicas relaciones entre *H. pylori* y úlcera péptica no han sido aún completamente establecidas.

Los potenciales mecanismos a través de los cuales la infección crónica juega un

papel en la aterogénesis aún no están definidos. En el caso de la *Chlamydia pneumoniae*, el efecto resulta de la colonización directa de la pared de los vasos con el posible daño directo o por activación de factores inmunológicos. En otros casos, como en la enfermedad periodontal, el efecto puede ser simplemente una respuesta inflamatoria crónica preexistente que potencie la acción de los factores de riesgo clásicos como hiperlipidemia. A pesar de que los agentes infecciosos no alteren directamente la pared vascular, la infección crónica puede influenciar los procesos que intervienen en la activación celular de linfocitos T y respuestas inflamatorias que participan en la desestabilización

de la cápsula íntima. La infección crónica puede jugar un papel en la iniciación, progresión o desestabilización de las placas ateroscleróticas.

Los agentes infecciosos con mayor evidencia para soportar un papel causal en la aterosclerosis incluyen *C. pneumoniae* y *cytomegalovirus*. La evidencia es abundante acerca de una variedad de posibles agentes entre los que se ha incluido al virus de la hepatitis A. Estudios futuros dilucidarán la relación existente entre infección crónica y aterosclerosis y evaluarán el papel potencial de una variedad de tratamientos, entre los que se incluyan los antibióticos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. National Institute of Health, Lung and Blood Institute. Morbidity & mortality: 2002 Chartbook on Cardiovascular, Lung and Blood Diseases. UD Department of Health and Human Service, Public Health Services, 2002.
2. Basnyat B. Cardiovascular and infectious diseases in South Asia: the double whammy. *BMJ* 2004; 328:781.
3. Shah PK. New insights into the pathogenesis and prevention of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1997; 336:4095.
4. Farmer JA, Gotto AM Jr. Dyslipidemia and other risk factors for coronary artery disease. *En: Braunwald E, editor. Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine*, ed 5. Philadelphia: WB Saunders 1987: 1126-1160.
5. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97:1837-1847.
6. Hunink MG, Goldman L, Tosteson AN, et al. The recent decline in mortality from coronary heart disease, 1980-1990. The effect of secular trends in risk factors and treatment. *JAMA* 1997; 277:535-542.
7. Mulhstein J. Risk factor modification for cardiac disease. *Medical Clinics of North America* 2000; 84 (1): 123-148.
8. Wong Y, Thomas M, Tsang V, et al. The prevalence of *Chlamydia Pneumoniae* in atherosclerotic and nonatherosclerotic blood vessels of patients attending for redo and first time coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:152-156.
9. Epstein S. Autoimmune response to infection could explain atherosclerosis link. European Atherosclerosis Society, Geneva, March-2001.
10. Laroia ST, Ganti AK, Potti A. Role of infections in atherogenesis. *Indian Heart Journal* 2003; 55(1):27-34.

11. Shah PK. Chronic infections and atherosclerosis/thrombosis. *Current Atherosclerosis Reports* 2002;4(2):113-9.
12. Ridker PM, Cushman M, Stampher MJ, et al. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1996; 336:973-979.
13. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels on the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
14. Haverkate F, Thompson SG, Pyke SD, et al. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. *Lancet* 1997; 349:462-466.
15. Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF, et al. C-reactive protein and cytomegalovirus antibody levels predict mortality in patients with angiographically defined coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(suppl A): 317A.
16. Moreno PR. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation* 1994; 90 (2): 775-8.
17. Girndt M, Kohleer H. Interleukin-10 (IL-10): An update on its relevance for cardiovascular risk. *Nephrol Dial Transplant* 2003; 18(10): 1976-1979.
18. Warner SJC, Friedman GB, Libby P. Regulation of major histocompatibility gene-expression in cultured human vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis* 1989;9:279-288.
19. Diaz MN, Frei B, Vita JA, et al. Antioxidants and atherosclerotic heart disease. *N Engl J Med* 1997;337:408-416.
20. Juhan-Vague I, Thompson SG, Jespersen J. Involvement of the haemostatic system in the insulin resistance syndrome: A study of 1500 patients with angina pectoris. The ECAT Angina Pectoris Study Group. *Arterioscl Thromb* 1993;13:1865-1873.
21. Peterson WL. *Helicobacter pylori* and peptic ulcer disease. *N Engl J Med* 1991; 324:1043-1048.
22. Libby P. Atherosclerosis: a multifactorial disease. September 28, 2003; Report from the International Symposium on Atherosclerosis (ISA) Congress 2003, Kyoto, Japan.
23. Ayala A, Montoya CJ. Expresión de moléculas de adhesión en pacientes con síndrome de hiperinmunoglobulinemia E con infecciones recurrentes. Tópicos en infectología. Editorial Universidad de Antioquia, 1a edición. 2000:441-449.
24. Festa A, D'Agostino R Jr, Howard G, et al. Chronic subclinical inflammation as part of the insulin resistance syndrome: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS). *Circulation* 2000; 102: 42-47.
25. Rice JB, Stoll LL, Li WG, Denning GM, Weydert J, Charipar E, et al. Low-level endotoxin induces potent inflammatory activation of human blood vessels: inhibition by statins. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003; 23(9): 1576 – 1582.
26. Epstein SE, Zhu J, Burnett MS, et al. Infection and atherosclerosis: potential roles of pathogen burden and molecular mimicry. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1417-1420.
27. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, et al. Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels. *Am J Cardiol* 2000; 85: 140-146.
28. Lindsberg PJ, Grau AJ. Inflammation and infections as risk factors for ischemic stroke. *Stroke* 2003;34:2518-2532.
29. O'Connor S, Taylor C, Campbell LA, Epstein S, Libby P. Potential infectious etiologies of atherosclerosis: a multifactorial perspective. *Emerging infectious disease*. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/eid/vol7no5/1#1>.
30. Liuba P, et al. Childhood infection may increase atherosclerosis risk. *European Heart Journal* 2003; 24: 515-521.

31. Kiechl S, et al. Chronic infection increases atherosclerosis risk in smokers. *Stroke* 2002; 33:2170-2176.
32. Espinola-Klein C, Rupprecht H, et al. Impact of infectious burden on extent and long-term prognosis of atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 15 - 21.
33. Beatty WL, Morrison RP, Byrne GI. Persistent *Chlamydiae*: From cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. *Microbiol Rev* 1994; 58:686-699.
34. Shi Y, Tokunaga O. *Chlamydia pneumoniae* and multiple infections in the aorta contribute to atherosclerosis. *Pathology International* 2002; 52(12):755-63.
35. Prager M, Turel Z, Speidl WS, Zorn G, Kaun C, Niessner A, et al. *Chlamydia pneumoniae* in carotid artery atherosclerosis: a comparison of its presence in atherosclerotic plaque, healthy vessels, and circulating leukocytes from the same individuals. *Stroke* 2002; 33(12): 2756-2761.
36. Ezzahiri R, Stassen FR, Kurvers HA, van Pul MM, Kitslaar PJ, Bruggeman CA. *Chlamydia pneumoniae* infection induces an unstable atherosclerotic plaque phenotype in LDL-receptor, ApoE double knockout mice. *European Journal of Vascular & Endovascular Surgery* 2003; 26(1):88-95.
37. Ezzahiri R, Nelissen-Vrancken HJ, Kurvers HA, Stassen FR, Vliegen I, Grauls GE, et al. *Chlamydia pneumoniae* (Chlamydia pneumoniae) accelerates the formation of complex atherosclerotic lesions in Apo E3-Leiden mice. *Cardiovasc Res* 2002; 56(2):178-80.
38. Jaber AJ, Murin J, Hricak V, Tomasovic B, Kinova S, Kozlikova K, et al. A. Effect of chronic *Chlamydia* infection with non-specific inflammation on cardiovascular complications in acute myocardial infarct. *Vnitr Lek* 2003;49(2):91.
39. Hirono S, Dibrov E, Hurtado C, Kostenuk A, Ducas R, Pierce GN. *Chlamydia pneumoniae* stimulates proliferation of vascular smooth muscle cells through induction of endogenous heat shock protein 60. *Circ Res* 2003; 93(8): 710-716.
40. Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1547-155.
41. Zhu J, Quyyumi AA, Wu H, Csako G, Rott D, Zalles-Ganley A, et al. Increased serum levels of heat shock protein 70 are associated with low risk of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(6): 1055-1059.
42. Metzler R, Abia M, Ahmad F, Wernig O, Pachinger Xu H, Xu Q. Activation of heat shock transcription factor 1 in atherosclerosis. *Am J Pathol* 2003; 162(5): 1669-1676.
43. Saikku P, Mattila K, Nieminen MS, et al. Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2:983-986.
44. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, et al. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Intern Med* 1992;116:273-278.
45. Peeling RW, Wang S-P, Grayston JT, Blasi F, Boman J, Clad A, et al. *Chlamydia pneumoniae* serology: interlaboratory variation in microimmunofluorescence assay results. *J Infect Dis* 2000; 181 Suppl 3:426-9.
46. Dowell SF, Peeling RW, Boman J, Carlone GM, Fields BS, Guarner J, et al. Standardizing *Chlamydia pneumoniae* assays: recommendations from the centers for disease control and prevention (USA) and the laboratory centre for disease control (Canada) (En prensa)
47. Vainas T, de Graaf R, Stassen FR, Kurvers HA, Grauls GE, Kitslaar PJ, et al. *Chlamydia pneumoniae* serology: comparing a commercial enzyme immunoassay and microimmunofluorescence test in patients with cardiovascular disease. *APMIS* 2003;111(2):363-9.
48. Lindholt JS, Støvring J, Østergaard L, Urbo-navicius S, Henneberg EW, Bent H, et al. Serum antibodies against *Chlamydia pneumoniae* outer membrane protein cross-react with the

- heavy chain of immunoglobulin in the wall of abdominal aortic aneurysms. *Circulation* 2004; 109:2097-2102.
49. Sander D, Winbeck K, Klingelhöfer J, Etgen T, Conrad B. Progression of early carotid atherosclerosis is only temporarily reduced after antibiotic treatment of *Chlamydia pneumoniae* seropositivity. *Circulation* 2004; 109:1010-1015.
50. Ridker PM, Kundsinn RB, Stampfer MJ, et al. Prospective study of *Chlamydia pneumoniae* IgG seropositivity and risks of future myocardial infarction. (Abstract) *Circulation* 1999; 99:1161-1164.
51. Anderson JL, Calques JF, Muhlestein JB, et al. Evaluation of C-reactive protein, an inflammatory marker, and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:35-41.
52. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. *Chlamydia pneumoniae* IgG titres and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *BMJ* 2000; 321:208-12.
53. Grayston JT. Background and current knowledge of *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis. *J Infect Dis* 2000; 181 Suppl 3:402-10.
54. Larsen MM, Moern B, Fuller A, Andersen PL, Ostergaard LJ. *Chlamydia pneumoniae* and cardiovascular disease. *Medical Journal of Australia* 2002; 177(10):558-62.
55. Navarro-López F, et al. Linfocitos T y monocitos activados en la reestenosis coronaria. ¿Reflejan la persistencia de un mecanismo inflamatorio? *Rev Esp Cardiol* 2003; 56(5):465-72.
56. Muhlestein JB, Carlquist JF, Hammond EH, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* bacteria in patients with symptomatic coronary atherosclerosis. *J Invest Med* 1997; 45:142A.
57. Shor A, Kuo C-C, Patton DL. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in coronary arterial fatty streaks and atherosclerotic plaques. *S Afr Med J* 1992; 82:158-161.
58. Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, et al. Increased incidence of *Chlamydia* species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1555-1561.
59. Boman J, Söderberg S, Forsberg J, Birgander LS, Allard A, Persson K, et al. High prevalence of *Chlamydia pneumoniae* DNA in peripheral blood mononuclear cells in patients with cardiovascular disease and in middle-aged blood donors. *J Infect Dis* 1998; 178:274-7.
60. Muhlestein JB, Anderson JL. Infectious serology and atherosclerosis: how burdensome is the risk? *Circulation* 2003; 107(2): 220-222.
61. Jackson LA, Campbell LA, Kuo CC, et al. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from a carotid endarterectomy specimen. *J Infect Dis* 1997; 176:292-295.
62. Fong IW, Chiu B, Vira E, et al. Rabbit model for *Chlamydia pneumoniae* infection. *J Clin Microbiol* 1997; 35:48-52.
63. Laitinen K, Laurila A, Pyhala L, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection induces inflammatory changes in the aortas of rabbits. *Infect Immun* 1997; 65:4832-4835.
64. Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EF, et al. Infection with *Chlamydia pneumoniae* accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. *Circulation* 1998; 97:633-636.
65. Moazed TC, Kuo C, Grayston JT, et al. Murine models of *Chlamydia pneumoniae* infection and atherosclerosis (Abstract). *J Infect Dis* 1997; 175:883-890.
66. Gupta S, Leatham EW, Carrington D, et al. Elevated *Chlamydia pneumoniae* antibodies, cardiovascular events, and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96:404-407.
67. Loesche WJ. Association of the oral flora with important medical diseases. *Curr Opin Periodontol* 1997; 4:21-28.
68. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, et al. Randomized trial of roxithromycin in non-

- Q-wave coronary syndromes: ROXIS Pilot study. ROXIS Study Group. *Lancet* 1997; 350:404-407.
69. Anderson JL, Mulhestein JB, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection. The azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with *Chlamydia* (ACADEMIC) Study. *Circulation* 1999; 99: 1540-1547.
70. Scharnagl H, Kist M, Grawitz AB, et al. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on high-density lipoprotein cholesterol. *Am J Cardiol* 2004; 93(2):219-20.
71. O'Connor CM, Dunne MW, et al. Azithromycin for the secondary prevention of coronary heart disease events. The WIZARD study. *JAMA* 2003; 290:1459-1466.
72. Liuba P, Pesonen E, Paakkari I. *Chlamydia pneumoniae*, antibiotic treatment, and early atherosclerosis. *Circulation* 2003;107(22):e205.
73. Zahn R, Schneider S, Frilling B, Seidl K, Tebbe U, Weber M, Gottbik M, Altmann E, Seidel R, Rox J, Höffler U, Neuhaus KL, Senges J, and for the Arbeitsgemeinschaft Leitender Kardiologischer Krankenhausärzte (Working Group of Leading Hospital Cardiologists; ALKK) Antibiotic therapy after acute myocardial infarction: A prospective randomized study. *Circulation* 2003; 107: 1253-1259.
74. Grayston JT. Antibiotic treatment of atherosclerotic cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107: 1228-1230.
75. Kark JD, Leinonen M, Paltiel O, et al. *Chlamydia pneumoniae* and acute myocardial infarction in Jerusalem. *Int J Epidemiol* 1997; 26:730-738.
76. Fryer RH, Schwobe EP, Woods ML, et al. *Chlamydia* species infect human vascular endothelial cells and induce procoagulant activity. *J Invest Med* 1997;45:168-174.
77. Stephens RS. Chlamydial genomics and vaccine antigen discovery. *J Infect Dis* 2000;181 Suppl 3:521-3.
78. Murdin AD, Dunn P, Sodoyer R, Wang J, Caterini J, Brunham RC, et al. Use of mouse lung challenge model to identify antigens protective against *Chlamydia pneumoniae* lung infection. *J Infect Dis* 2000;181 Suppl 3:544-51.
79. Binder C, et al. Humoral immunity and atherosclerosis. *Nature Medicine*. 2003;9:244-245.
80. Churchill AE, Biggs PM. Herpes-type virus isolated in cell culture from tumors of chickens with Marek's disease: II. Studies in vivo. *J Natl Cancer Inst* 1968;41:951-956.
81. Adam E, Melnick JL, Probstfield JL, et al. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *Lancet* 1987;2:291-293.
82. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, et al. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 1989;261:3561-3566.
83. Lin TM, Chen WJ, Chen HY, Wang PW. Increased incidence of cytomegalovirus but not *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic lesions of arteries of lower extremities from patients with diabetes mellitus undergoing amputation. *Journal of Clinical Pathology* 2003;56(6):429-32.
84. Grahame-Clarke C, Chan NN, Andrew D, Ridgway GL, Betteridge DJ, Emery V, et al. Human cytomegalovirus seropositivity is associated with impaired vascular function. *Circulation* 2003; 108(6): 678-683.
85. Zhu J, Shearer GN, Norman JE, Pinto LA, Marincola FM, Prasad A, et al. Host response to cytomegalovirus infection as a determinant of susceptibility to coronary artery disease: sex-based differences in inflammation and type of immune response. *Circulation* 2000; 102: 2491-2496.
86. Burnett MS, Durrani S, Stabile E, Saji M, Lee CW, Kinnaird TD, et al. Murine cytomegalovirus infection increases aortic expression of

- proatherosclerotic genes. *Circulation* 2004;109:893-897.
87. Khairy P, Rinfret S, Tardif JC, Marchand R, Shapiro S, Brophy J, et al. Absence of association between infectious agents and endothelial function in healthy young men. *Circulation* 2003; 107: 1966-1971.
88. Mendall MA, Goggin PM, Molineaux N, et al. Relation of *Helicobacter pylori* infection and coronary heart disease. *Br Heart J* 1994;71:437-439.
89. Danesh J, Peto R. Risk factors for coronary heart disease and infection with *Helicobacter pylori*: Meta-analysis of 18 studies. *BMJ* 1998;316:1130-1132.
90. Bloemenkamp DG, Mali WP, Tanis BC, Rosendaal FR, van den Bosch MA, Kemmeren JM, et al. The relation between *Helicobacter pylori* and atherosclerosis cannot be explained by a high homocysteine concentration. *European Journal of Clinical Investigation* 2002; 32(8):549-55.
91. Mayr M, Kiechl S, Mendall MA, Willeit J, Wick G, Qingbo X. Increased risk of atherosclerosis is confined to CagA-positive *Helicobacter pylori* strains: Prospective results from the Bruneck Study. *Stroke* 2003; 34(3):610-615.
92. Rommelfanger J. *Helicobacter pylori* may reduce HDL cholesterol levels. Heartwire. Disponible en: www.heart.org. fecha de acceso: enero 16, 2004.
93. Smieja M, Gnarp J, Lonn E, Gnarp H, Olsson G, Yi Q, Dzavik V, McQueen M, Yusuf S, and for the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Study Investigators. Multiple infections and subsequent cardiovascular events in the heart outcomes prevention evaluation (HOPE) Study. *Circulation* 2003; 107: 251 – 257.
94. Mattila KJ, Valtonen VV, Rasi RP, et al. Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ* 1989;298:779-781.
95. DeStefano F, Anda RF, Kahn HS, et al. Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality. *BMJ* 1993;306:688-691.
96. Beck J, Garcia R, Heiss G, et al. Periodontal disease and cardiovascular disease. *J Periodontol* 1996;67(10 suppl):1123-1137.
97. Meyer MW, Gong K, Herzberg MC. *Streptococcus sanguis*-induced platelet clotting in rabbits and hemodynamic and cardiopulmonary consequences. *Infect Immun* 1998;66:5906-5914.
98. Taylor-Robinson D, Aduse-Opoku J, Sayed P, Slaney JM, Thomas BJ, Curtis MA Oro-dental bacteria in various atherosclerotic arteries. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 2002;21(10):755-7.
99. Kuramitsu HK, Kang IC, Qi M. Interactions of *porphyromonas gingivalis* with host cells: implications for cardiovascular diseases. *Journal of Periodontology* 2003;74(1):85-9.
100. Nichol K, Nordin J, et al. Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348(14):1322-1332.
101. Auer J, Berent R, Weber T, Eber B. Influenza virus infection, infectious burden, and atherosclerosis. *Stroke* 2002; 33(6): 1454 - 1455.
102. Lavallée P, Perchaud V, Gautier-Bertrand M, Grabli D, Amarenco P. Association between influenza vaccination and reduced risk of brain infarction. *Stroke* 2002; 33: 513–518.
103. Gurfinkel E, de la Fuente RL, Mendiz O, Mautner B. Influenza vaccine pilot study in acute myocardial infarction and planned percutaneous coronary intervention. The Flu Vaccination Acute Coronary Syndromes (FLUVACS) Study Group. *Circulation* 2002;105:2143-2148.
104. Gurfinkel E, Mautner B. Prevención secundaria de la cardiopatía isquémica con la vacuna antigripal. Nueva evidencia sobre el papel de la infección y los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol* 2002;55(10):1009-12.
105. Pleskov VM, Bannikov AI, Gurevich VS, Pleskova IV. Influenza viruses and atherosclerosis: the role of atherosclerotic plaques in prolonging the persistent form of influenza infection. *Vestnik Rossiiskoi Akademii Meditsinskikh Nauk* 2003;(4):10-3.

106. Madjid M, Naghavi M, Litovsky S, Ward-Casscells S. Influenza and cardiovascular disease. A new opportunity for prevention and the need for further studies. *Circulation* 2003; 108:2730-2736.
107. Naghavi M, Wyde P, Litovsky S, Madjid M, Akhtar A, Naguib S, et al. Influenza infection exerts prominent inflammatory and thrombotic effects on the atherosclerotic plaques of apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2003; 107: 762-768.
108. Madjid M, Naghavi M, Litovsky S, Ward-Casscells S. Influenza and cardiovascular disease. *Op. cit.*
109. Hsue PY, Lo JC, Franklin A, Bolger AF, Martin JN, Deeks SG, et al. Progression of atherosclerosis as assessed by carotid intima-media thickness in patients with HIV infection. *Circulation* 2004; 109:1603-1608.
110. Volberding PA, Murphy RL, Barbaro G, Barbarini G, Bruno R, Cirelli A, et al. The Pavia consensus statement AIDS. Apr 2003; 17 Suppl 1:S170-79.
111. Bozzette SA, Ake CF, Tam HK, Chang SW, Louis TA. Cardiovascular and cerebrovascular events in patients treated for human immunodeficiency virus infection *NEngJ Med* 2003 ;348:702-710.
112. Klein D, Hurley LB, Sidney S, Bozzette SA, Louis TA. Cardiovascular disease and HIV infection. *N Engl J Med* 2003; 349:1869-1870.
113. Riddler SA, Smit E, Cole SR, Li R, Chmiel JS, Dobs A, et al. Impact of HIV infection and HAART on serum lipids in men. *JAMA* 2003;289: 2978-2982.
114. Carletti F, Mandolini C, Rossi A, Capobianchi MR, Borgia MC. Prevalence of human herpesvirus (HHV)-8 infection among carriers of cardiovascular disease. *Journal of Biological Regulators & Homeostatic Agents* 2002;16(2):110-113.
115. Auer J, Berent R, Eber B. Hepatitis A virus seropositivity and coronary artery disease. *Circulation* 2003; 108: 8e.
116. Khairy P, Rinfret S, Tardif JC, Marchand R, Shapiro S, Brophy J, et al. *Op. cit.*
117. Fukui M, Kitagawa Y, Nakamura N, Yoshikawa T. Hepatitis C virus and atherosclerosis in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2003;289(10):1245-1246.

15

El fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular

Germán Campuzano Maya

INTRODUCCIÓN

La arteriosclerosis, a través de sus diferentes manifestaciones clínicas, en especial la enfermedad coronaria, el infarto de miocardio, la enfermedad isquémica cerebrovascular, la enfermedad arterial periférica, la hipertensión arterial y los aneurismas, entre otros, continúa siendo la causa más importante de morbilidad y mortalidad en el mundo occidental.^{1,2} Hay suficiente evidencia para afirmar que la arteriosclerosis es de origen inflamatorio^{3,5} y que ésta, en la medida en que se intervenga oportunamente, antes de que los daños sean irreversibles o se presenten las complicaciones, es susceptible de ser intervenida positivamente.^{6,9}

Tradicionalmente, la prevención de las enfermedades relacionadas con la

arteriosclerosis se ha enfocado al estudio y control de los lípidos.¹⁰ No hay duda de que se ha avanzado significativamente y se han prevenido muchas muertes por esta causa,^{11, 12} pero, paralelo con estos avances, se ha observado que hasta el 50% de los pacientes que mueren por enfermedades cardiovasculares no tiene alteraciones significativas en los lípidos, ni factores de riesgo tradicionales suficientes como para explicar su desarrollo y las complicaciones.¹³⁻¹⁶ Tratando de aclarar este hecho, la comunidad científica ha venido identificando nuevos factores de riesgo. Hasta 1996 se habían identificado más de 270 factores asociados con un mayor riesgo de desarrollar arteriosclerosis,¹⁴ y de éstos, algunos de los que mayor interés han despertado son los conocidos como "factores emergentes",^{10, 17} en especial, la homocisteína, la proteína C

Médico internista hematólogo

reactiva, la lipoproteína(a) y el fibrinógeno.

En el presente capítulo se analizará el papel del fibrinógeno en la génesis de la arteriosclerosis, así como su uso en la clínica, tanto en la prevención primaria como en la secundaria, además de los principales aspectos técnicos que el médico debe conocer y el laboratorio clínico controlar.

¿QUÉ ES EL FIBRINÓGENO?

El fibrinógeno, o factor I de la coagulación sanguínea, es una glicoproteína soluble, sintetizada en el hígado, con una vida media de 3 a 6 días, un peso molecular de 340.000 daltons y una estructura química dimérica compuesta por tres pares de cadenas de polipéptidos denominadas alfa, beta y gamma, unidas en su parte central por puentes de disulfuro.¹⁸ El fibrinógeno se produce en hígado con una rata de producción entre 1,7 y 5 g/día.¹⁹ Cerca del 75% de fibrinógeno total está en el plasma,¹⁹ además, también encontrarse en el líquido intersticial y la linfa²⁰ y en las plaquetas, en donde posiblemente actúa metabólica, estructural y funcionalmente diferente al fibrinógeno plasmático.²¹ La vida media del fibrinógeno oscila entre 3 y 5 días²² y su catabolismo posiblemente se realiza en el hígado,²⁰ dependiente de la trombina y la plasmina.²³

El fibrinógeno tiene una variación condicionada genéticamente, en donde el

polimorfismo genético del alelo 455G>A se ha asociado con la presencia de hiperfibrinogenemia,²⁴ situación que explica por qué los individuos portadores de este alelo podrían tener hasta un 40% más de riesgo para desarrollar un evento trombótico.²⁵

Función del fibrinógeno

De acuerdo con Hantgan y colaboradores,²⁰ la conversión del fibrinógeno en fibrina, un polímero insoluble, se lleva a cabo en tres etapas: inicialmente la trombina, actuando como una enzima proteolítica, hidroliza los péptidos A y B del fibrinógeno, convirtiéndolo así en una molécula llamada monómero de fibrina, con sus sitios de polimerización expuestos. Estos monómeros se polimerizan espontáneamente formando protofibrillas (polímeros de dos filamentos), que se unen formando fibras densas de fibrina. A pesar de que estas fibras poseen estabilidad y pueden servir como un tapón hemostático, son solubles en agentes desnaturizantes como la úrea y el ácido monocloroacético. El tercer paso en la formación de la fibrina es la producción de una forma insoluble y resistente de esta proteína, proceso que requiere la acción del factor XIII de la coagulación (factor estabilizador de la fibrina) que, activado por la trombina, actúa como una enzima trasglutaminasa, calcio-dependiente, que cataliza la formación de múltiples uniones intermoleculares entre cadenas vecinas de moléculas de fibrina y la unión de dos proteínas plasmáticas

(fibronectina y el inhibidor de la plasmina alfa 2). Estas reacciones incrementan la rigidez mecánica y la resistencia enzimática y química de la fibrina.

Además de su papel en la coagulación sanguínea y de ser un reactante de fase aguda, el fibrinógeno es un cofactor de la agregación plaquetaria, estimulante de la migración y proliferación de las células musculares lisas y probablemente relacionado íntimamente con aumento del riesgo cardiovascular.

En la figura 1 se esquematiza el sistema de la coagulación sanguínea y se destaca el papel del fibrinógeno en la misma.

Valores de referencia

Tradicionalmente se ha considerado como un valor de referencia del fibrinógeno entre 200 y 450 mg/dL,²⁰ valores que, como sucede con los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular, no corresponden a la realidad.

Variaciones del fibrinógeno

Los niveles sanguíneos de fibrinógeno son muy variables y son muchas las situaciones en las cuales se encuentra elevado y muchas en las que está disminuido. Veamos con mayor detalle estas circunstancias. En la tabla 1 se resumen las principales variaciones del fibrinógeno.

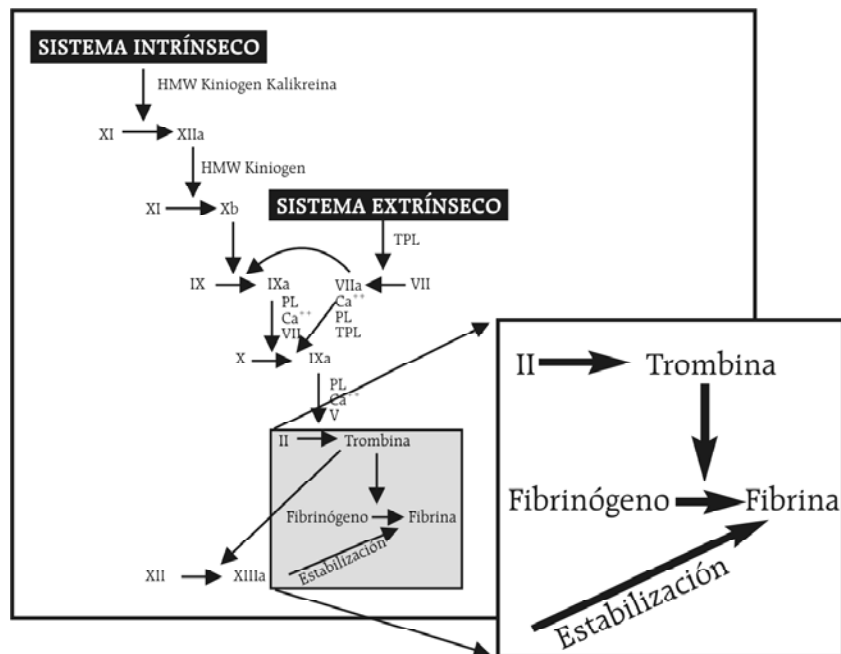


Figura 1. Cascada de la coagulación, se muestra la posición clave del fibrinógeno

Aumenta	
Anticonceptivos orales ^{68, 69}	Infección
Aumento de la lipoproteína(a) ^{30, 56}	Inflamación e infección
Aumento de la masa corporal ⁴⁷	Menopausia ^{30, 34, 35, 38}
Aumento del colesterol-LDL ^{35, 47}	Microalbuminuria ^{52, 53}
Baja higiene dental y enfermedad periodontal ^{59, 60}	Obesidad ^{43, 45}
Diabetes mellitus ^{47, 52, 53}	Raza negra ³⁰
Edad ^{31, 32}	Disminuye
Enfermedades inmunológicas	Actividades recreativas ^{47, 77, 78}
Enfermedades malignas	Aumento del colesterol HDL ⁴⁷
Estación (invierno) ³⁹⁻⁴¹	Dieta rica en ácidos grasos N-3 y N-6 ⁷⁹
Estrés	Ejercicio disciplinado
Género femenino ^{30, 34-37}	Erradicar infección por <i>Helicobacter pylori</i> [84] o <i>Chlamydia pneumoniae</i> ⁸⁵ , cuando exista
Gestación	Estación (verano) ³⁹⁻⁴¹
Hábito de fumar ⁴³⁻⁴⁶	Ingesta moderada de alcohol ⁸⁰⁻⁸³
Hiperhomocisteinemia ⁵⁷	Nivel educativo ⁴⁷
Hiperinsulinemia	Reducción de peso ⁴⁸
Hipertensión arterial ^{49, 50}	Reducción del colesterol LDL (por debajo de 70 mg/dL) ⁴⁷
Hipertrigliceridemia ³⁰	Terapia de reemplazo hormonal ⁸⁶⁻⁸⁹
Hiperviscosidad sanguínea ⁵¹	

Tabla 1. Condiciones asociadas con las variaciones más importantes de los niveles plasmáticos del fibrinógeno, ordenadas alfabéticamente

Factores que elevan el Fibrinógeno

Factores genéticos

A pesar de que estos factores no sean suficientes para explicar la amplia variabilidad fisiológica observada, existen determinantes genéticos que controlan los niveles plasmáticos del fibrinógeno.²⁶⁻²⁹ Se ha informado que en la raza negra es más frecuente la

hiperfibrinogenemia que en la raza blanca,³⁰ sin embargo, esto podría estar más relacionado con condiciones socioeconómicas asociadas a mayor morbilidad que a una característica racial propiamente dicha.

Edad y género

Desde hace muchos años se conoce que el fibrinógeno se eleva paralelo

con la edad,^{31, 32} especialmente por encima de los 50 años, situación que ha explicado el aumento de la eritrosedimentación.³³ La concentración del fibrinógeno plasmático se eleva a una rata 25 mg/dL por década. La elevación del fibrinógeno con la edad podría ser el resultado del aumento en la prevalencia de enfermedades ocultas no diagnosticadas que lo eleven como un reactante de fase aguda, incluida dentro de estas posibilidades la misma arteriosclerosis.

De igual manera, diversos estudios han demostrado que las mujeres tienen los niveles plasmáticos de fibrinógeno más altos que los hombres,^{30, 34-37} situación que se hace más manifiesta a partir de la menopausia.^{34, 38}

Cambios climáticos

El fibrinógeno, muy similar a lo que ocurre con la proteína C reactiva, el recuento de leucocitos y las enfermedades respiratorias,³⁹ se modifica durante las estaciones: aumenta en el invierno y disminuye en el verano,⁴⁰ especialmente en individuos mayores de 75 años de edad.³⁹⁻⁴¹ Esta variación podría explicar el incremento de la mortalidad por causas cardiovasculares en los ancianos durante el invierno.⁴² En contrapartida, el fibrinógeno disminuye en el verano y en la primavera.³⁹⁻⁴¹

Tabaquismo

El hábito de fumar es uno de los factores más importantes en la hiperfibrinogenemia. El cigarrillo tiene un efec-

to dosis dependiente sobre los niveles plasmáticos de fibrinógeno.⁴³⁻⁴⁵ El análisis más detallado sobre el tabaquismo y el fibrinógeno proviene del Estudio de Framingham, en donde se determinó, tras estudios multivariantes de regresión logística, que el 50% del daño cardiovascular debido al consumo crónico de cigarrillo era mediado por su efecto sobre los niveles de fibrinógeno.^{44, 46}

Obesidad

El fibrinógeno se encuentra elevado en individuos con sobrepeso y aumento del espesor del pliegue cutáneo,^{43, 45} así como cuando hay aumento de la masa corporal.⁴⁷ La reducción de peso a niveles adecuados para la edad y el género se acompaña de la reducción del fibrinógeno plasmático.⁴⁸

Hipertensión arterial

La hipertensión arterial se asocia con hiperfibrinogenemia^{49, 50} del mismo modo que la hiperviscosidad plasmática se correlaciona positivamente con las cifras tensionales.⁵¹

Diabetes mellitus

En la diabetes mellitus se encuentra aumentado el fibrinógeno^{47, 52, 53} y la elevación es más importante en aquellos pacientes con complicaciones microvasculares que en aquellos libres de ellas. En el caso de la diabetes mellitus, el fibrinógeno tiene características de predictor independiente de complicaciones vasculares.^{52, 53}

Fibrinógeno, lípidos y homocisteína

El fibrinógeno se correlaciona con la mayoría de los parámetros lipídicos aterotrombóticos: se encuentra elevado en pacientes con hiperliproteinemia tipo II⁵⁴ y en la hipercolesterolemia familiar⁵⁵, en pacientes con elevación del colesterol total,³⁵ del colesterol LDL,^{35, 47} con hipertrigliceridemia³⁰ y con aumento de la lipoproteína (a),^{30, 56} Recientemente se ha informado de la acción sinérgica de la hiperfibrinogenemia y la hiperhomocisteinemia como factores de riesgo cardiovascular.⁵⁷

Menopausia

La totalidad de los estudios coincide en indicar que durante la menopausia se aumenta significativamente el fibrinógeno, que sería así uno de los factores implicados en el aumento de las enfermedades cardiovasculares en las mujeres posmenopáusicas.^{30, 34, 35, 38}

Higiene oral y enfermedad periodontal

La falta de higiene oral y la enfermedad periodontal se han involucrado con una mayor prevalencia de enfermedad cardiovascular⁵⁸⁻⁶⁶ y la hiperfibrinogenemia observada en estos pacientes^{59, 60, 67} podría ser, aunque apenas en parte, suficiente para explicar este hallazgo epidemiológico.

Anovulatorios

El consumo de anovulatorios orales se asocia con el aumento de los niveles

plasmáticos de fibrinógeno,^{68, 69} situación que en parte podría explicar la mayor tendencia a desarrollar enfermedad trombotica en algunas de las mujeres que los consumen.

Factores que reducen el fibrinógeno

Aparte de los medicamentos que han demostrado ser efectivos para reducir los niveles plasmáticos del fibrinógeno,⁷⁰⁻⁷⁵ la corrección de los estados patológicos analizados en el subtítulo anterior, reduce los niveles de fibrinógeno. Es así como actúan la reducción de peso,⁴⁸ el ejercicio disciplinado,⁷⁶ los hábitos saludables,^{47, 77, 78} disminuir el estrés, dejar de fumar, consumir alimentos ricos en ácidos grasos N-3 y N-6,⁷⁹ aumentar el colesterol HDL⁴⁷ y reducir el colesterol LDL por debajo de 70 mg/dL,⁴⁷ entre otros.

En los últimos años se la ha dado importancia al alcohol como cardioprotector: las dosis moderadas de alcohol reducen los niveles plasmáticos de fibrinógeno⁸⁰⁻⁸³ y en consecuencia el riesgo arteriosclerótico. De igual manera, se ha observado que infecciones crónicas por *Helicobacter pylori*⁸⁴ o *Chlamydia pneumoniae*⁸⁵ se asocian a elevación del fibrinógeno y aumento del riesgo cardiovascular y su erradicación se manifiesta con reducción de los niveles plasmáticos de fibrinógeno.

Mención especial amerita la terapia de reemplazo hormonal; así como la menopausia se asocia con elevación del fibri-

nógeno,^{30, 34, 35, 38} la terapia de reemplazo hormonal reduce significativamente los niveles de fibrinógeno plasmático.⁸⁶⁻⁸⁹

FISIOPATOLOGÍA

El fibrinógeno se relacionó con la fisiopatología de la arteriosclerosis por vez primera en 1964 cuando Haust y colaboradores observaron el depósito de péptidos relacionados con él en lesiones ateromatosas de especímenes anatómicos en fase preclínica.⁹⁰

El fibrinógeno puede intervenir en la fisiopatología de la arteriosclerosis de dos maneras: en la fase crónica, éste es en la formación y mantenimiento de la placa ateromatosa y en la fase aguda tras la ruptura de la placa ateromatosa.

Papel del fibrinógeno en la fase crónica de la arteriosclerosis

Durante el desarrollo de la arteriosclerosis, el fibrinógeno se deposita en la pared arterial en los sitios de formación de la placa ateromatosa en donde es convertido a fibrina⁹¹ y ésta se acumula, al igual que los productos de degradación de la fibrina actuando, además, como un estímulo para la migración y proliferación de células de músculo liso.

Aparte de la participación directa del fibrinógeno en la formación de las placas de ateroma, éste puede aumentar la viscosidad plasmática, claramente relacionada con la gravedad de la enfermedad coronaria^{92, 93} y disminuir el flujo sanguíneo, particularmente en los sitios de estenosis vascular como los que

se producen en la placa ateromatosa.⁹⁴ La viscosidad plasmática también se incrementa por la agregación eritrocítica dependiente del fibrinógeno. Los niveles plasmáticos de fibrinógeno se han relacionado con una mayor tendencia a formar fibrina en respuesta a la trombina y a generar trombos de mayor tamaño, con una estructura que los hace resistentes a la acción fibrinolítica.⁹⁵

Además, la viscosidad plasmática se aumenta por la agregación de eritrocitos propia de los individuos con hiperfibrinogenemia. Como si lo anterior no fuese suficiente para demostrar su participación en la trombogénesis, la hiperfibrinogenemia se ha relacionado con una mayor tendencia a formar fibrina y a generar trombos de mayor tamaño, con una estructura que los hace resistentes a la acción fibrinolítica.⁹⁵

Papel del fibrinógeno en la fase aguda de la arteriosclerosis

La etapa aguda de la arteriosclerosis se presenta cuando la placa ateromatosa se fractura.⁴ Cuando esto sucede, el fibrinógeno participa en la agregación plaquetaria al unirse a la glucoproteína IIb/IIIa para formar el puente de unión entre varias plaquetas; se ha observado que individuos con hiperfibrinogenemia tienen mayor agregabilidad plaquetaria inducida por ADP y que ésta depende de las variantes polimórficas de la glucoproteína IIIa.⁹⁶ Se ha observado que los niveles de fibrinógeno se elevan los días siguientes al infarto del miocardio⁹⁷ como parte de la respuesta inflamatoria y podrían estar relacionados

con los eventos de retrombosis y reinfarto.⁹⁷ Todo lo anterior explica por qué la primera prueba de laboratorio clínico de utilidad en el infarto del miocardio fue la eritrosedimentación, prueba que hoy se conoce íntimamente relacionada con la hiperfibrinogenemia.³³

El fibrinógeno y las enfermedades cardiovasculares

El fibrinógeno se ha identificado como un riesgo mayor e independiente para enfermedad cardiovascular^{44, 98, 99} además de que está claramente relacionado con otros factores de riesgo convencionales, en particular con la hipercolesterolemia y el hábito de fumar.⁴⁶ Numerosos estudios lo han relacionado tanto con la enfermedad arterial coronaria^{44, 98-106} como con otras formas de enfermedad aterotrombótica, en particular en la enfermedad vascular cerebral,¹⁰⁰⁻¹⁰⁷ y en la enfermedad arterial periférica.¹⁰⁸ Además, los niveles plasmáticos de fibrinógeno se correlacionan con la progresión de las placas aterosclerosas carotídeas y se comportan como indicador predictivo de la gravedad de la aterosclerosis de la aorta torácica y de las placas silenciosas.¹⁰⁹

Enfermedad coronaria

A partir del estudio de Meade y colaboradores, en 1980, se han descrito múltiples estudios prospectivos que demuestran que el fibrinógeno es un factor independiente de enfermedad cardiovascular coronaria, tanto en individuos sanos^{44, 98, 101, 103, 104} como enfermos (Yarnell, 1991 #12).

Meade y colaboradores, en 1980, tras estudiar a 1.510 individuos sanos mayores de 40 años, informaron que el 2% de los que murieron por infarto agudo del miocardio en un período de 6 años tenía el fibrinógeno incrementado en relación con los que no tenían coronariopatía arteriosclerótica.⁹⁸ Más tarde, los mismos autores reconfirmaron, tras el seguimiento entre 7 y 13 años de 1.511 hombres de raza blanca, que el fibrinógeno es un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad vascular coronaria, con mayor valor predictivo que el colesterol.⁹⁹ De acuerdo con este informe antes citado, un incremento del fibrinógeno plasmático en una desviación estándar se acompañó de un 84% de riesgo de sufrir un infarto agudo del miocardio en los siguientes 5 años, independientemente de la edad.⁹⁹

A partir de los estudios del grupo de Meade,^{98, 99} en las más de dos décadas siguientes se han derivado más de 40 estudios prospectivos que relacionan la hiperfibrinogenemia como un riesgo independiente de sufrir una enfermedad arterial coronaria. Al menos tres metaanálisis se han publicado en relación al papel del fibrinógeno en las enfermedades arterioscleróticas, en particular con las coronariopatías. En 1993, Ernst y colaboradores, al analizar 6 estudios prospectivos realizados entre 1980 y 1992, que incluyó a 92.147 personas-año, encontraron un riesgo relativo de eventos cardiovasculares con una razón de disparidad (odds ratio) de 2,45, con un intervalo de confianza del 95%, entre 2,05 y 2,93 para los individuos con

niveles plasmáticos de fibrinógeno en el tercil superior, comparado con el tercil inferior.¹⁰² Años más tarde, Maresca y colaboradores, en 1999, analizaron 21 estudios (13 prospectivos, 5 de sección cruzada y 4 casos-control) publicados entre 1984 y 1998, y encontraron que los individuos con los niveles de fibrinógeno en el tercil superior tenían un riesgo de padecer un evento cardiovascular con una razón de disparidad (odds ratio) de 1,99, con un intervalo de confianza del 95%, entre 1,85 y 2,13 concluyendo que la hiperfibrinogenemia es un riesgo de enfermedad arteriosclerótica independiente.¹⁰⁵ Más recientemente, Acevedo y colaboradores, en 2002, tras el seguimiento de 2.126 pacientes mediante estudio de regresión, de nuevo demostraron que la hiperfibrinogenemia es un factor de riesgo cardiovascular con un riesgo relativo, tanto en hombres como en mujeres, de 1,81.¹⁰⁶

Accidente cerebrovascular

Así como los niveles plasmáticos de fibrinógeno están claramente relacionados con la coronariopatía arteriosclerótica, su papel en la enfermedad cerebrovascular, a pesar de estar poco estudiado,^{44, 100} no deja de ser importante.¹⁰⁹⁻¹²⁰

Es bien conocido que los niveles plasmáticos de fibrinógeno aumentan tras un accidente cerebrovascular.¹²¹ A este hallazgo se le ha atribuido el hecho de que después del accidente se elevan los reactantes de fase aguda y entre ellos el fibrinógeno; no obstante se ha demostrado que en los individuos que pre-

sentan accidentes isquémicos transitorios los niveles de fibrinógeno se encuentran permanentemente elevados¹¹⁰ con relación a la población libre de la afección. Los supervivientes de un accidente cerebrovascular que padecen un segundo accidente en los dos años siguientes, muestran fibrinógeno aumentado siendo el efecto independiente de otros factores concomitantes.¹¹¹ Recientemente, un análisis a gran escala desarrollado por el proyecto europeo EUROSTROKE encontró que la posibilidad de un accidente cerebrovascular aumenta gradual y paralelamente con los niveles plasmáticos de fibrinógeno, pudiendo llegar a una razón de disparidad (odds ratio) de 2,78, con un intervalo de confianza del 95%, entre 1,64 y 4,72 para los individuos ubicados en el cuartil superior de los niveles de fibrinógeno,¹¹³ esto es, que la hiperfibrinogenemia aumenta el riesgo de accidente cerebrovascular entre 64% y 372%.

Enfermedad vascular periférica

El fibrinógeno en la enfermedad vascular periférica se encuentra significativamente elevado.¹²² Estudios longitudinales de pacientes con esta enfermedad mostraron que la hiperfibrinogenemia era un predictor de reoclusión de vasos femoro-poplíteos.¹²³

Fibrinógeno y otros factores de riesgo cardiovascular

Además, el fibrinógeno proporciona un riesgo adicional a los tres factores convencionales de riesgo cardiovascular

más importantes (colesterol, hipertensión y tabaquismo) y es el factor predictivo de mayor peso, tanto de mortalidad por causas cardiovasculares como de muerte por cualquier causa, aún más que la TA y el colesterol. El estudio sobre prevención de infarto agudo del miocardio con dosis bajas de aspirina, realizado entre médicos, mostró que valores de fibrinógeno superiores a 3,43 g/L duplican el riesgo de IAM, comparado con valores por debajo de esa concentración.¹²⁴ Los factores de riesgo cardiovascular tienen diferente impacto sobre cada sexo y el fibrinógeno en particular se incrementa más en la mujer en relación a la edad.³⁷ En individuos de edad avanzada, la concentración de fibrinógeno tiene una relación indirecta con la actividad física.⁷⁸ Aunque el tabaquismo aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, el incremento del riesgo por el fibrinógeno es independiente del que proporciona el tabaquismo, que eleva los valores de fibrinógeno en proporción directa al número de cigarrillos por día.⁴⁴ También existe una relación directa entre los niveles de colesterol y el fibrinógeno. La concentración elevada de lipoproteína (a) asociada al aumento del fibrinógeno plasmático incrementa el riesgo cardiovascular a 2,5 con un intervalo de confianza, del 95%, entre 1,2 y 5.⁵⁶ Por el contrario, el consumo moderado de alcohol lo reduce.^{80, 82, 83}

¿Está indicada la medición de fibrinógeno rutinariamente?

La respuesta es no; la medición del fibrinógeno como un indicador de riesgo car-

diovascular en la evaluación inicial del riesgo de un individuo aparentemente sano no está indicada de rutina,^{125, 126, 127} La determinación del nivel plasmático del fibrinógeno estaría indicada en pacientes con enfermedad cardiovascular conocida o en individuos con factores de riesgo establecidos, ya que este parámetro adiciona valor predictivo a los factores de riesgo convencionales,^{114, 128-130} sobre todo cuando se encuentra por encima de 300 mg/dL, en donde se debe ser más agresivo en la terapia para reducir los factores de riesgo, incluido el fibrinógeno.

Aspectos técnicos en la medición del fibrinógeno

Desde el punto de vista del laboratorio clínico, el fibrinógeno puede ser medido por múltiples métodos.

El más frecuente utilizado es el método modificado del tiempo de trombina, también conocido como método de Clauss, en el cual el tiempo de coagulación es inversamente proporcional a la concentración de fibrinógeno, por métodos inmunológicos utilizando anticuerpos antifibrinógeno y por métodos turbimétricos. Infortunadamente hay una amplia variación en la determinación del fibrinógeno y cada día es más urgente la necesidad de estandarización universal de la prueba.^{131, 132} Cuando se solicite una prueba de fibrinógeno debe tenerse muy en cuenta que el laboratorio clínico que la realice la tenga bien estandarizada, que sea un laboratorio con ex-

perencia en pruebas de coagulación y, sobre todo, lleve controles de calidad confiables.

Finalmente, para utilizar el fibrinógeno como riesgo de enfermedad cardiovascular es preferible, particularmente en los casos en que se encuentra elevado, tener al menos dos mediciones con intervalo de varias semanas y de éstas derivar un valor promedio,⁷⁰ muy similar a lo que debería hacerse con la evaluación de los otros factores de riesgo convencionales.¹⁰

MANEJO DE LA HIPERFIBRINOGENEMIA

Como se ha expresado en el curso de la presente revisión el fibrinógeno puede reducirse mediante medidas higiénico-dietéticas como reducir de peso, hacer ejercicio físico, dejar de fumar, controlar la diabetes mellitus cuando está asociada a ella; y, en términos generales, tener buenos hábitos. Cuando los niveles de fibrinógeno son muy elevados o el riesgo cardiovascular es muy importante estaría indicado intervenir con medicamentos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Heart Association. Heart and stroke facts: 1996 statistical supplement. Dallas: *American Heart Association* 1996; 1-23.
2. Tracy RP. Inflammation in cardiovascular disease: cart, horse, or both? *Circulation* 1998; 97: 2000-2002.
3. Van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, Das PK. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89: 36-44.
4. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
5. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365-372.
6. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344: 1383-1389.
7. Elton PJ, Ryman A, Hammer M, Page F. Randomised controlled trial in northern England of the effect of a person knowing their own serum cholesterol concentration. *J Epidemiol Community Health* 1994; 48: 22-25.
8. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1301-1307.
9. Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Brown L, Rouleau JL, Hartley LH, et al. Cholesterol and Recurrent Events: a secondary prevention trial for normolipidemic patients. CARE Investigators. *Am J Cardiol* 1995; 76: 98C-106C.
10. Expert panel on detection E, and treatment of high blood cholesterol in adults. Executive Summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *Jama* 2001; 285: 2486-2497.
11. Johnson CL, Rifkind BM, Semplos CT, Carroll MD, Bachorik PS, Briefel RR, et al. Declining serum total cholesterol levels among US adults. The National Health and Nutrition Examination Surveys. *Jama* 1993; 269: 3002-3008.
12. McGovern PG, Pankow JS, Shahar E, Doliszny KM, Folsom AR, Blackburn H, et al. Recent

- trends in acute coronary heart disease-mortality, morbidity, medical care and risk factors. The Minnesota Heart Survey Investigators. *N Engl J Med* 1996; 334: 884-890.
13. Castelli WP. Lipids, risk factors and ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1996; 124 Suppl: S1-9.
 14. Pasternak RC, Grundy SM, Levy D, Thompson PD. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 3. Spectrum of risk factors for coronary heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 978-990.
 15. Whisnant JP. Modeling of risk factors for ischemic stroke. The Willis Lecture. *Stroke* 1997; 28: 1840-1844.
 16. Braunwald E. Shattuck lecture-cardiovascular medicine at the turn of the millennium: triumphs, concerns, and opportunities. *N Engl J Med* 1997; 337: 1360-1369.
 17. Harjai KJ. Potential new cardiovascular risk factors: left ventricular hypertrophy, homocysteine, lipoprotein(a), triglycerides, oxidative stress, and fibrinogen. *Ann Intern Med* 1999; 131: 376-386.
 18. Ernst E. Fibrinogen: an important risk factor for atherothrombotic diseases. *Ann Med* 1994; 26: 15-22.
 19. Takeda Y. Studies of the metabolism and distribution of fibrinogen in healthy men with autologous 125-I-labeled fibrinogen. *J Clin Invest* 1966; 45: 103-111.
 20. Hantgan RR, Francis CW, Marder VJ. Fibrinogen structure and physiology. En: Colman RW, Hirsh J, Marder VJ, Salzman EW, eds. Hemostasis and thrombosis. Basic principles and clinical practice, 3a ed. Philadelphia: Lippincott Company; 1994: 277-300.
 21. James HL, Ganguly P, Jackson CW. Characterization and origin of fibrinogen in blood platelets. A review with recent data. *Thromb Haemost* 1977; 38: 939-954.
 22. Collen D, Tytgat GN, Claeys H, Piessens R. Metabolism and distribution of fibrinogen. I. Fibrinogen turnover in physiological conditions in humans. *Br J Haematol* 1972; 22: 681-700.
 23. Mosesson MW, Finlayson JS, Umfleet RA, Galanakis D. Human fibrinogen heterogeneities. I. Structural and related studies of plasma fibrinogens which are high solubility catabolic intermediates. *J Biol Chem* 1972; 247: 5210-5219.
 24. Green FR. Fibrinogen polymorphisms and atherothrombotic disease. *Ann N Y Acad Sci* 2001; 936: 549-559.
 25. Thomas AE, Green FR, Kelleher CH, Wilkes HC, Brennan PJ, Meade TW, et al. Variation in the promoter region of the beta fibrinogen gene is associated with plasma fibrinogen levels in smokers and non-smokers. *Thromb Haemost* 1991; 65: 487-490.
 26. Hamsten A, Iselius L, de Faire U, Blombäck M. Genetic and cultural inheritance of plasma fibrinogen concentration. *Lancet* 1987; 2: 988-991.
 27. Scarabin PY, Bara L, Ricard S, Poirier O, Cambou JP, Arveiler D, et al. Genetic variation at the beta-fibrinogen locus in relation to plasma fibrinogen concentrations and risk of myocardial infarction. The ECTIM Study. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 886-891.
 28. Humphries SE. Genetic regulation of fibrinogen. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl A: 16-19; discussion 19-20.
 29. Humphries SE, Luong LA, Montgomery HE, Day IN, Mohamed-Ali V, Yudkin JS. Gene-environment interaction in the determination of levels of plasma fibrinogen. *Thromb Haemost* 1999; 82: 818-825.
 30. Folsom AR, Wu KK, Shahar E, Davis CE. Association of hemostatic variables with prevalent cardiovascular disease and asymptomatic carotid artery atherosclerosis. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study Investigators. *Arterioscler Thromb* 1993; 13: 1829-1836.
 31. Hamilton PJ, Allardyce M, Ogston D, Dawson AA, Douglas AS. The effect of age upon the coagulation system. *J Clin Pathol* 1974; 27: 980-982.

32. Meade TW, Chakrabarti R, Haines AP, North WR, Stirling Y. Characteristics affecting fibrinolytic activity and plasma fibrinogen concentrations. *Br Med J* 1979; 1: 153-156.
33. Campuzano-Maya G. Uso y utilidad clínica de la eritrosedimentación. *Medicina & Laboratorio* 2000; 9: 311-346.
34. The World Health Organization MONICA Project (monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): a major international collaboration. WHO MONICA Project Principal Investigators. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 105-114.
35. Lee AJ, Lowe GD, Woodward M, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen in relation to personal history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease, and family history: the Scottish Heart Health Study. *Br Heart J* 1993; 69: 338-342.
36. Rossouw JE. Hormones, genetic factors, and gender differences in cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 550-557.
37. Roeters van Lennep JE, Westerveld HT, Erkelens DW, van der Wall EE. Risk factors for coronary heart disease: implications of gender. *Cardiovasc Res* 2002; 53: 538-549.
38. Meade TW, Haines AP, Imeson JD, Stirling Y, Thompson SG. Menopausal status and haemostatic variables. *Lancet* 1983; 1: 22-24.
39. Woodhouse PR, Khaw KT, Plummer M, Foley A, Meade TW. Seasonal variations of plasma fibrinogen and factor VII activity in the elderly: winter infections and death from cardiovascular disease. *Lancet* 1994; 343: 435-439.
40. Stout RW, Crawford V. Seasonal variations in fibrinogen concentrations among elderly people. *Lancet* 1991; 338: 9-13.
41. van der Bom JG, de Maat MP, Bots ML, Hofman A, Kluit C, Grobbee DE. Seasonal variation in fibrinogen in the Rotterdam Study. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1059-1062.
42. van der Bom JG, de Maat MP, Bots ML, Haverkate F, de Jong PT, Hofman A, et al. Elevated plasma fibrinogen: cause or consequence of cardiovascular disease? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 621-625.
43. Balleisen L, Bailey J, Epping PH, Schulte H, van de Loo J. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population: I. Baseline data on the relation to age, gender, body-weight, smoking, alcohol, pill-using, and menopause. *Thromb Haemost* 1985; 54: 475-479.
44. Kannel WB, Wolf PA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *Jama* 1987; 258: 1183-1186.
45. Krobot K, Hense HW, Cremer P, Eberle E, Keil U. Determinants of plasma fibrinogen: relation to body weight, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age, and sex. Results from the second MONICA Augsburg survey 1989-1990. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 780-788.
46. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ. Fibrinogen, cigarette smoking, and risk of cardiovascular disease: insights from the Framingham Study. *Am Heart J* 1987; 113: 1006-1010.
47. Scarabin PY, Aillaud MF, Amouyel P, Evans A, Luc G, Ferrières J, et al. Associations of fibrinogen, factor VII and PAI-1 with baseline findings among 10,500 males participants in a prospective study of myocardial infarction-the PRIME Study. Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction. *Thromb Haemost* 1998; 80: 749-756.
48. Ernst E. Does weight loss reduce plasma fibrinogen? *Br Heart J* 1993; 70: 116-118.
49. Letcher RL, Chien S, Pickering TG, Sealey JE, Laragh JH. Direct relationship between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertensive subjects. Role of fibrinogen and concentration. *Am J Med* 1981; 70: 1195-1202.
50. Landin K, Tengborn L, Smith U. Elevated fibrinogen and plasminogen activator inhibitor (PAI-1) in hypertension are related to metabolic risk factors for cardiovascular disease. *J Intern Med* 1990; 227: 273-278.
51. Koenig W, Sund M, Ernst E, Matrai A, Keil U, Rosenthal J. Is increased plasma viscosity a risk factor for high blood pressure? *Angiology* 1989; 40: 153-163.

52. Kannel WB, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, Gagnon DR. Diabetes, fibrinogen, and risk of cardiovascular disease: the Framingham experience. *Am Heart J* 1990; 120: 672-676.
53. Schmitz A, Ingerslev J. Haemostatic measures in type 2 diabetic patients with microalbuminuria. *Diabet Med* 1990; 7: 521-525.
54. Lowe GDO, Drummond MN, Third JH, et al. Increased plasma fibrinogen, and platelet aggregates in type II hyperlipoproteinaemia. *Thromb Haemost* 1979; 42: 1503-1507.
55. DiMinno G, Silver MJ, Cerbone AM, Rainone A, Postiglione A, Mancini M. Increased fibrinogen binding to platelets from patients with familial hypercholesterolemia. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 203-211.
56. Cantin B, Despres JP, Lamarche B, Moorjani S, Lupien PJ, Bogaty P, et al. Association of fibrinogen and lipoprotein(a) as a coronary heart disease risk factor in men (The Quebec Cardiovascular Study). *Am J Cardiol* 2002; 89: 662-666.
57. Acevedo M, Pearce GL, Kottke-Marchant K, Sprecher DL. Elevated fibrinogen and homocysteine levels enhance the risk of mortality in patients from a high-risk preventive cardiology clinic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1042-1045.
58. Jansson L, Lavstedt S, Frithiof L, Theobald H. Relationship between oral health and mortality in cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 2001; 28: 762-768.
59. Lowe GD. The relationship between infection, inflammation, and cardiovascular disease: an overview. *Ann Periodontol* 2001; 6: 1-8.
60. Abou-Raya S, Naeem A, Abou-El KH, El BS. Coronary artery disease and periodontal disease: is there a link? *Angiology* 2002; 53: 141-148.
61. Persson RE, Hollender LG, Powell VL, MacEntee M, Wyatt CC, Kiyak HA, et al. Assessment of periodontal conditions and systemic disease in older subjects. II. Focus on cardiovascular diseases. *J Clin Periodontol* 2002; 29: 803-810.
62. Teng YT, Taylor GW, Scannapieco F, Kinane DF, Curtis M, Beck JD, et al. Periodontal health and systemic disorders. *J Can Dent Assoc* 2002; 68: 188-192.
63. Seymour RA, Preshaw PM, Thomason JM, Ellis JS, Steele JG. Cardiovascular diseases and periodontology. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 279-292.
64. Lagervall M, Jansson L, Bergstrom J. Systemic disorders in patients with periodontal disease. *J Clin Periodontol* 2003; 30: 293-299.
65. Joshipura KJ, Hung HC, Rimm EB, Willett WC, Ascherio A. Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke. *Stroke* 2003; 34: 47-52.
66. Janket SJ, Baird AE, Chuang SK, Jones JA. Meta-analysis of periodontal disease and risk of coronary heart disease and stroke. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 95: 559-569.
67. Ernst E. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor-interrelationship with infections and inflammation. *Eur Heart J* 1993; 14 Suppl K: 82-87.
68. Brakman P, Albrechtsen OK, Astrup T. Blood coagulation, fibrinolysis, and contraceptive hormones. *Jama* 1967; 199: 69-74.
69. Ernst E. Oral contraceptives, fibrinogen and cardiovascular risk. *Atherosclerosis* 1992; 93: 1-5.
70. Koenig W, Hoffmeister A, Hombach V. Hyperfibrinogenemia and cardiovascular risk: possible strategies for intervention. *Fibrinolysis & Proteolysis* 1997; 41-46.
71. Kockx M, Gervois PP, Poulain P, Derudas B, Peters JM, Gonzalez FJ, et al. Fibrates suppress fibrinogen gene expression in rodents via activation of the peroxisome proliferator-activated receptor-alpha. *Blood* 1999; 93: 2991-2998.
72. Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, Torra IP, et al. Activation of human aortic smooth-muscle cells is inhibited by PPARalpha but not by PPARgamma activators. *Nature* 1998; 393: 790-793.

73. Palazon CP, Alfon J, Gaffney P, Berrozpe M, Royo T, Badimon L. Effects of reducing LDL and increasing HDL with gemfibrozil in experimental coronary lesion development and thrombotic risk. *Atherosclerosis* 1998; 136: 333-345.
74. Effects on haemostasis of hormone replacement therapy with transdermal estradiol and oral sequential medroxyprogesterone acetate: a 1-year, double-blind, placebo-controlled study. The Writing Group for the Estradiol Clotting Factors Study. *Thromb Haemost* 1996; 75: 476-480.
75. Fröhlich M, Schunkert H, Hense HW, Tropitzsch A, Hendricks P, Doring A, et al. Effects of hormone replacement therapies on fibrinogen and plasma viscosity in postmenopausal women. *Br J Haematol* 1998; 100: 577-581.
76. Rauramaa R, Vaisanen S, Nissinen A, Rankinen T, Penttilä I, Saarikoski S, et al. Physical activity, fibrinogen plasma level and gene polymorphisms in postmenopausal women. *Thromb Haemost* 1997; 78: 840-844.
77. Greendale GA, Bodin-Dunn L, Ingles S, Haile R, Barrett-Connor E. Leisure, home, and occupational physical activity and cardiovascular risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogens/Progestins Intervention (PEPI) Study. *Arch Intern Med* 1996; 156: 418-424.
78. Wannamethee SG, Lowe GD, Whincup PH, Rumley A, Walker M, Lennon L. Physical activity and hemostatic and inflammatory variables in elderly men. *Circulation* 2002; 105: 1785-1790.
79. Saynor R, Gillott T. Changes in blood lipids and fibrinogen with a note on safety in a long term study on the effects of n-3 fatty acids in subjects receiving fish oil supplements and followed for seven years. *Lipids* 1992; 27: 533-538.
80. Rimm EB, Williams P, Fosher K, Criqui M, Stampfer MJ. Moderate alcohol intake and lower risk of coronary heart disease: meta-analysis of effects on lipids and haemostatic factors. *Br Med J* 1999; 319: 1523-1528.
81. Mukamal KJ, Jadhav PP, D'Agostino RB, Massaro JM, Mittleman MA, Lipinska I, et al. Alcohol consumption and hemostatic factors: analysis of the Framingham Offspring cohort. *Circulation* 2001; 104: 1367-1373.
82. Sierksma A, van der Gaag MS, Kluft C, Hendriks HF. Moderate alcohol consumption reduces plasma C-reactive protein and fibrinogen levels; a randomized, diet-controlled intervention study. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 1130-1136.
83. Muscari A, Bastagli L, Poggiopollini G, Tomassetti V, Massarelli G, Cappelletti O, et al. Different associations of C-reactive protein, fibrinogen and C3 with traditional risk factors in middle-aged men. *Int J Cardiol* 2002; 83: 63-71.
84. Torgano G, Cosentini R, Mandelli C, Perondi R, Blasi F, Bertinieri G, et al. Treatment of *Helicobacter pylori* and *Chlamydia pneumoniae* infections decreases fibrinogen plasma level in patients with ischemic heart disease. *Circulation* 1999; 99: 1555-1559.
85. Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist J, Allen A, Trehan S, Nielson C, et al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection: The Azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with Chlamydia (ACADEMIC) study. *Circulation* 1999; 99: 1540-1547.
86. Beller FK, Nachtigall L, Rosenberg M. Coagulation studies of menopausal women taking estrogen replacement. *Obstet Gynecol* 1972; 39: 775-778.
87. Nozaki M, Ogata R, Koera K, Hashimoto K, Nakano H. Changes in coagulation factors and fibrinolytic components of postmenopausal women receiving continuous hormone replacement therapy. *Climacteric* 1999; 2: 124-130.
88. Park JS, Jung HH, Yang WS, Kim SB, Min WK, Chi HS. Effects of hormonal replacement therapy on lipid and haemostatic factors in post-menopausal ESRD patients. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 1835-1840.
89. Acs N, Vajo Z, Miklos Z, Siklosi G, Paulin F, Felicetta JV, et al. The effects of postmenopausal hormone replacement therapy on

- hemostatic variables: a meta-analysis of 46 studies. *Gynecol Endocrinol* 2002; 16: 335-346.
90. Haust MD, Wyllie JC, More RH. Atherogenesis and plasma constituents. I. Demonstration of fibrin in the white plaque by the fluorescent antibody technique. *Am J Pathol* 1964; 44: 255-267.
91. Smith EB, Keen GA, Grant A, Stirk C. Fate of fibrinogen in human arterial intima. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 263-275.
92. Otto C, Richter WO, Schwandt P. Contribution of fibrinogen and lipoproteins to plasma viscosity in hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia: evaluation by selective depletion of low-density lipoproteins or fibrinogen. *Metabolism* 2000; 49: 810-813.
93. Tataru MC, Schulte H, von Eckardstein A, Heinrich J, Assmann G, Koehler E. Plasma fibrinogen in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2001; 12: 157-165.
94. Lowe GD, Fowkes FG, Dawes J, Donnan PT, Lennie SE, Housley E. Blood viscosity, fibrinogen, and activation of coagulation and leukocytes in peripheral arterial disease and the normal population in the Edinburgh Artery Study. *Circulation* 1993; 87: 1915-1920.
95. Montalescot G, Collet JP, Choussat R, Thomas D. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease. *Eur Heart J* 1998; 19 Suppl H: H11-17.
96. Feng D, Lindpaintner K, Larson MG, O'Donnell CJ, Lipinska I, Sutherland PA, et al. Platelet glycoprotein IIIa Pl(a) polymorphism, fibrinogen, and platelet aggregability: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 104: 140-144.
97. Gold HK, Leinbach RC, Garabedian HD, Yasuda T, Johns JA, Grossbard EB, et al. Acute coronary reocclusion after thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator: prevention by a maintenance infusion. *Circulation* 1986; 73: 347-352.
98. Meade TW, North WR, Chakrabarti R, Stirling Y, Haines AP, Thompson SG, et al. Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1980; 1: 1050-1054.
99. Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2: 533-537.
100. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984; 311: 501-505.
101. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. The Caerphilly and Speedwell collaborative heart disease studies. *Circulation* 1991; 83: 836-844.
102. Ernst E, Resch KL. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: a meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118: 956-963.
103. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors, and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993; 342: 1076-1079.
104. Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 54-59.
105. Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1368-1377.
106. Acevedo M, Foody JM, Pearce GL, Sprecher DL. Fibrinogen: associations with cardiovascular events in an outpatient clinic. *Am Heart J* 2002; 143: 277-282.
107. Qizilbash N, Jones L, Warlow C, Mann J. Fibrinogen and lipid concentrations as risk factors for transient ischaemic attacks and minor ischaemic strokes. *Br Med J* 1991; 303: 605-609.

108. Bainton D, Sweetnam P, Baker I, Elwood P. Peripheral vascular disease: consequence for survival and association with risk factors in the Speedwell prospective heart disease study. *Br Heart J* 1994; 72: 128-132.
109. Colas JL, Montalescot G, Tribouilloy C. Fibrinogen: a cardiovascular risk factor. *Presse Med* 2000; 29: 1862-1866.
110. Coull BM, Beamer N, de Garmo P, Sexton G, Nordt F, Knox R, et al. Chronic blood hyperviscosity in subjects with acute stroke, transient ischemic attack, and risk factors for stroke. *Stroke* 1991; 22: 162-168.
111. Resch KL, Ernst E, Matrai A, Paulsen HF. Fibrinogen and viscosity as risk factors for subsequent cardiovascular events in stroke survivors. *Ann Intern Med* 1992; 117: 371-375.
112. Anuk T, Assayag EB, Rotstein R, Fusman R, Zeltser D, Berliner S, et al. Prognostic implications of admission inflammatory profile in acute ischemic neurological events. *Acta Neurol Scand* 2002; 106: 196-199.
113. Bots ML, Elwood PC, Salonen JT, Freire de Concalves A, Sivenius J, Di Carlo A, et al. Level of fibrinogen and risk of fatal and non-fatal stroke. EUROSTROKE: a collaborative study among research centres in Europe. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56 Suppl 1: i14-18.
114. Engström G, Lind P, Hedblad B, Stavenow L, Janzon L, Lindgarde F. Effects of cholesterol and inflammation-sensitive plasma proteins on incidence of myocardial infarction and stroke in men. *Circulation* 2002; 105: 2632-2637.
115. Jastrzebska M, Torbus-Lisiecka B, Honczarenko K, Foltynska A, Chelstowski K, Naruszewicz M. Von Willebrand factor, fibrinogen and other risk factors of thrombosis in patients with a history of cerebrovascular ischemic stroke and their children. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2002; 12: 132-140.
116. Majka J, Rog T, Konturek PC, Konturek SJ, Bielanski W, Kowalsky M, et al. Influence of chronic *Helicobacter pylori* infection on ischemic cerebral stroke risk factors. *Med Sci Monit* 2002; 8: CR675-684.
117. Moons KG, Bots ML, Salonen JT, Elwood PC, Freire de Concalves A, Nikitin Y, et al. Prediction of stroke in the general population in Europe (EUROSTROKE): Is there a role for fibrinogen and electrocardiography? *J Epidemiol Community Health* 2002; 56 Suppl 1: i30-36.
118. Muir KW. Inflammation, blood pressure, and stroke: an opportunity to target primary prevention? *Stroke* 2002; 33: 2732-2733.
119. Eidelman RS, Hennekens CH. Fibrinogen: a predictor of stroke and marker of atherosclerosis. *Eur Heart J* 2003; 24: 499-500.
120. Martiskainen M, Pohjasvaara T, Mikkelsen J, Mantyla R, Kunnas T, Laippala P, et al. Fibrinogen gene promoter-455 A allele as a risk factor for lacunar stroke. *Stroke* 2003; 34: 886-891.
121. Eisengerg S. Blood viscosity and fibrinogen concentration following cerebral infarction. *Circulation* 1996; 33/34: 10-14.
122. Dormandy JA, Hoare E, Colley J, Arrowsmith DE, Dormandy TL. Clinical, haemodynamic, rheological, and biochemical findings in 126 patients with intermittent claudication. *Br Med J* 1973; 4: 576-581.
123. Wiseman S, Kenchington G, Dain R, Marshall CE, McCollum CN, Greenhalgh RM, et al. Influence of smoking and plasma factors on patency of femoropopliteal vein grafts. *Br Med J* 1989; 299: 643-646.
124. Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, Stampfer MJ. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1347-1352.
125. Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997; 96: 1102-1108.
126. Chandler WL, Rodgers GM, Sprouse JT, Thompson AR. Elevated hemostatic factor levels as potential risk factors for thrombosis. *Arch Pathol Lab Med* 2002; 126: 1405-1414.
127. Koenig W. Fibrin(ogen) in cardiovascular disease: an update. *Thromb Haemost* 2003; 89: 601-609.

128. Lind P, Hedblad B, Stavenow L, Janzon L, Eriksson KF, Lindgarde F. Influence of plasma fibrinogen levels on the incidence of myocardial infarction and death is modified by other inflammation-sensitive proteins: a long-term cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 452-458.
129. Woodward M, Lowe GD, Rumley A, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen as a risk factor for coronary heart disease and mortality in middle-aged men and women. The Scottish Heart Health Study. *Eur Heart J* 1998; 19: 55-62.
130. Stec JJ, Silbershatz H, Tofler GH, Matheney TH, Sutherland P, Lipinska I, et al. Association of fibrinogen with cardiovascular risk factors and cardiovascular disease in the Framingham Offspring Population. *Circulation* 2000; 102: 1634-1638.
131. Halbmayer WM, Haushofer A, Schon R, Radek J, Fischer M. Comparison of a new automated kinetically determined fibrinogen assay with the 3 most used fibrinogen assays (functional, derived and nephelometric) in Austrian laboratories in several clinical populations and healthy controls. *Haemostasis* 1995; 25: 114-123.
132. Rosenson RS, Koenig W. Utility of inflammatory markers in the management of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2003; 92: 10-18.

16

Menopausia como factor de riesgo cardiovascular

Fabio Sánchez Escobar,¹ Pablo Robles Vergara²

MENOPAUSIA

Se denomina al momento en que ocurre el cese definitivo de la menstruación, incluido en la etapa del climaterio. Es un hecho fisiológico que se da al disminuir la producción hormonal, y en especial estrógenos y progesterona, como consecuencia de la atresia definitiva de folículos, pero a la vez es la época en la que convergen una serie de patologías como resultado de la sumatoria de los múltiples factores de riesgo que se han presentado a través de toda la vida y que hacen de la menopausia una etapa de máxima labilidad. Durante el climaterio cerca del 60% de las mujeres tienen ya una enfermedad crónica y son las cardiovasculares las principales causas de morbilidad y mortalidad a partir de esta época.^{1,2}

Demografía

En Colombia, como en los demás países en vía de desarrollo, ha aumentado la expectativa de vida; es así como al comenzar el año 1900 era de 28,6 años, en 1950 de 55 años, en el año 2000 de 72,17 y actualmente, en el 2004, es de 73,03; de 70,11 años para los hombres y 76,09 para mujeres. Colombia ocupa el puesto 76 entre los 205 países de la lista de países de las Naciones Unidas con respecto a expectativa de vida; en las mujeres el puesto 20 en América y 5 en Suramérica.³⁻⁵

De 45'325.260 millones de habitantes calculados para el año 2004, hay 6'714.729 personas mayores de 50 años, lo que equivale a 14,80% de la población, y llegará a cerca del 21,9% en el

¹ Médico Ginecólogo Endocrinólogo

² Médico internista

año 2025. Este incremento de la población mayor se agravará en el futuro y pasará de 9,8% en el año 1964, a 14,4% en el 2003. Para el año 2025 llegará a cerca del 21,9%. Con respecto a la población femenina, actualmente hay 3´616.326 mujeres mayores de 50 años, lo que equivale al 7,8% de la población total, y al 53,85% de la población mayor.⁶

Epidemiología

En los países desarrollados, según la Organización Mundial de la Salud, la enfermedad cardiovascular fue la principal causa de mortalidad en mujeres mayores de 50 años en el año 1998, como también lo fue en las mujeres en Estados Unidos en el año 1993. Es dos veces más frecuente la muerte por esta entidad (500.387 mujeres) que por todas las formas de cáncer combinadas (250.529).¹

En Colombia, la mortalidad global por enfermedades cardiovasculares es de 121,1/100.000. A esta entidad la siguen en frecuencia las muertes violentas, con 105,8/100.000, en tanto las neoplasias sólo alcanzan el 64,8/100.000 y la mortalidad por cáncer de mama es de 6,6/100.000, muy por debajo de lo informado para los Estados Unidos.⁷

De las muertes por ECV, la entidad más frecuente es la enfermedad isquémica del corazón, con 52,7/1000.000, y en segundo lugar las enfermedades cerebro-vasculares con 32,2. Tabla 1.⁸⁻¹⁰

Cardiovascular	121,1
- Isquémicas del corazón	52,7
- Cerebrovasculares	32,2
Neoplasias	64,8
Diabetes	16,4
Hepáticas	4,2

Tabla 1. Mortalidad global en mujeres por enfermedades crónicas / 100.000, en Colombia

El riesgo de enfermedad cardiovascular se incrementa en los países en la medida en que aumenta la expectativa de vida; es así como en Estados Unidos la mortalidad por enfermedad cardiovascular para 1999 fue de 39,2%, para tumores malignos de 21,7% y por accidentes sólo alcanzó al 2,8%. La tasa de mortalidad por ECV, ajustada a la edad, es cuatro veces mayor que la suma de la mortalidad por cáncer de mama y endometrio juntos.¹¹

La ECV también fue la principal causa de muerte en Colombia en el año 1999.⁹

Enfermedades cardiovasculares	27,4%
Causas violentas y accidentes	23,9%
Tumores	14,7%

No sólo la mayor edad y la menopausia son factores de riesgo para ECV, sino también la menopausia prematura y la ooforectomía bilateral, las cuales aumentan el riesgo 2,2 veces, con límites entre 1,2 y 4,2, con un índice de confianza del 95%.⁷

Factores de Riesgo

Durante la menopausia se incrementan los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, no sólo por la edad sino por los cambios metabólicos que modifican la composición corporal y alteran el metabolismo lipídico como consecuencia del déficit estrogénico. Si bien el estudio WHI mostró que la terapia hormonal produce efectos deletéreos, con relación a la ECV, los estudios experimentales evidencian beneficios, principalmente a nivel del endotelio, lípidos y factores de coagulación.

Con el déficit estrogénico se genera una serie de alteraciones tales como:

- Cambios metabólicos en lípidos: elevación de colesterol total, LDL y disminución de HDL
- En la función endotelial provoca aumento en el tono vascular por disminución de prostaciclina y NO₂, elevación del tromboxano A2 y la elastina
- Aumento de los factores de coagulación: fibrinógeno, factor VII y PAI – I
- Disminución del flujo arterial
- Mecanismo celular aterogénico
- Disminución del débito cardíaco
- Incremento de las presiones sistólica y diastólica

Se denomina "factores de riesgo cardiovascular" a las características personales y hábitos de vida que se relacionan, de manera independiente, con la probabilidad de desarrollar en-

fermedad coronaria. A partir del Estudio de Framingham se desarrolló por primera vez el concepto de factores de riesgo.¹²

La evaluación de Framingham comprende 5 factores a los cuales se les da un valor de acuerdo al puntaje total y son de valor pronóstico para presentar ECV a 10 años.

- Edad
- Presión arterial
- Tabaquismo
- Niveles de HDL y
- Colesterol total

De estos 5 factores de riesgo, 4 son modificables: el tabaquismo que hace parte del estilo de vida, la presión arterial, el HDL y el colesterol, que se pueden prevenir con la actividad física, la alimentación, el control de peso y/o medicamentos. Sólo la edad es un factor de riesgo inmodificable. De las 5 variables, 4 se agravan durante la menopausia.

Según la Escala de Framingham, el mayor incremento del riesgo para la edad ocurre entre los 50 y los 54 años, cuando se duplica el puntaje a 6 puntos con relación a la edad de 45-49 cuando es de sólo 3 puntos, mientras transcurre el proceso de transición a la menopausia y los primeros años de la misma.¹³

Es necesario evaluar en cada persona, uno por uno, los factores de riesgo cardiovascular y obtener su sumatoria. Del puntaje total se obtiene el porcen-

taje del riesgo global, que equivale al que tiene una persona de desarrollar un evento cardiovascular en los próximos 10 años, puntaje que se puede concretar a un año. El riesgo se clasifica de acuerdo al porcentaje y se diferencia en una escala de colores convencional: para

el promedio se usa el violeta; si obtiene un puntaje menor a 10 se considera de bajo riesgo y se identifica con color verde; si el puntaje está entre 10 y 20 el riesgo es moderado y el color amarillo; si es mayor de 20 el riesgo es alto y se identifica con color rojo. Tabla 2a y 2b.

Edad años	Puntaje		Puntaje por edad años					Presión Sistólica mmHg	No tratada	Tratada	HDL mg/dL
20-34	-7										
35-39	-3		20-39	40-49	50-59	60-69	70-79	<120	0	0	> 60
40-44	0							120-129	1	3	50-59
45-49	3							130-139	2	4	40-49
50-54	6							140-159	3	5	< 40
55-59	8	NO Fuma	0	0	0	0	0	>160	4	6	
60-64	10	Fuma	9	7	4	2	1				
65-69	12										
70-74	14										
75-79	16										

Tabla 2a. Factores de riesgo y puntaje para evaluar el riesgo de enfermedad cardiovascular en mujeres, a 10 años -Estudio de Framingham-

Colesterol total mg/dL	Puntaje por edad en años					Puntaje Total	% Riesgo a 10 años	Puntaje Total	% Riesgo a 10 años
	20-39	40-49	50-59	60-69	70-70	< 9	< 1	17	5
					9	1	18	6	
< 160	0	0	0	0	0	10	1	19	8
160 – 199	4	3	2	1	1	11	1	20	11
200 – 239	8	6	4	2	1	12	1	21	14
240 – 279	11	8	5	3	2	13	2	22	17
> 180	13	10	7	4	2	14	2	23	22
					15	3	24	27	
					16	4	> 25	> 30	

Tabla 2b. Puntaje de Framingham en mujeres

La valoración del riesgo absoluto tiene no sólo una influencia directa sobre el nivel de riesgo previsto, sino también un efecto sinérgico debido a la acumulación de los diferentes factores de riesgo aislados. El riesgo total aumenta por encima del resultado previsto por la influencia de cada factor de riesgo aislado; la mayoría de los puntajes se incrementan a medida que aumenta la edad.¹¹

Esta evaluación es importante pues analiza integralmente los factores de riesgo de cada persona e impide que muchas pacientes carezcan de tratamiento, como sucede cuando se consideran independientemente cada uno de ellos.

La evaluación del riesgo, además, tiene como objetivo la prevención, con el fin de reducir la intensidad del riesgo absoluto (riesgo ajustado); procedimiento útil no sólo para la evaluación individual sino también para identificar poblaciones con mayor o menor riesgo cardiovascular y así establecer estrategias de prevención, en ocasiones conductas de intervención inmediata para aquellas personas de alto riesgo y evitar en el futuro la aparición de enfermedades de alta morbilidad y mortalidad.

En resumen, la medición del riesgo absoluto tiene como objetivo:

- Identificar los factores de riesgo mayores que requieren de una atención o intervención inmediata.
- Motivar las pacientes para que se adhieran a los programas de reducción del riesgo y a las diferentes terapias.

- Modificar y disminuir la intensidad del riesgo, con base en la evaluación del riesgo total estimado.

Recientemente, los diferentes factores de riesgo cardiovascular han sido clasificados por el grupo del ATP III¹⁴, quien impartió normas sobre el manejo y prevención de las personas adultas en relación a los factores de riesgo y los dividió así:

1. Factores de riesgo mayores
2. Independientes y
3. Constelación de factores de riesgo.

Todos los factores descritos por el ATP III se incrementan durante la menopausia y especialmente con la edad.

Factores de riesgo mayores

El ATP III considera como factores de riesgo del mayor interés, además de la LDL elevada, los siguientes:

- Edad: mujeres de más de 55 años
- Presión arterial: igual o mayor de 140/90 o con terapia antihipertensiva
- Tabaquismo
- Historia familiar de enfermedad cardiovascular prematura, aparición antes de los 65 años para las mujeres.
- HDL < 40 mg/dL.

Cuando el HDL es mayor de 60 mg/dL, el riesgo real se obtiene al multiplicar el puntaje por 0,5, en tanto que si es menor de 40 se multiplica por 1,5.

El ATP III toma 4 factores del puntaje de Framingham, además agrega el antecedente familiar y excluye los niveles de colesterol.

Factores de riesgo independientes: reconoce 2 grupos

- Estilo de vida que comprende: obesidad, inactividad física y dieta aterogénica.
- Factores de riesgo emergentes en los que se incluyen lipoproteína A, homocisteína, protrombina y factores proinflamatorios, alteración en el metabolismo de la glucosa y evidencia de enfermedad arteriosclerótica subclínica. Estos factores emergentes, aunque no modifican los niveles de LDL, sí contribuyen al riesgo de ECV.

Constelación de factores de riesgo

El síndrome metabólico es considerado por el ATP III como el segundo objetivo terapéutico luego del control de la LDL. Todos estos factores de riesgo son componentes del síndrome metabólico, se incrementan en la mujer durante la época de la menopausia y, por su conjugación, el riesgo se considera severo, aunque el puntaje de riesgo absoluto no alcance el nivel máximo de 20%.¹⁴

El objetivo primario, según el ATP III, es el manejo de las dislipidemias y princi-

palmente el control de los niveles de LDL, que es el lípido que genera el mayor riesgo para enfermedad cardiovascular y cuyos niveles de tolerancia deben ser hasta 160 mg/dL en personas con bajo riesgo, es decir en pacientes con menos de un factor de riesgo; menos de 130 mg/dL si son pacientes con alto riesgo o que tienen múltiples factores de riesgo (2 o más) y menos de 100 mg/dL en personas de muy alto riesgo o pacientes con enfermedad coronaria establecida o con otras manifestaciones de enfermedad arteriosclerótica y con puntajes por encima del 20%, de acuerdo a la clasificación de Framingham.¹³

Influencia de los diferentes factores de riesgo en la menopausia

Factores de riesgo mayores

Edad. Existen diferencias de género que se modifican a través de los años y hacen que las mujeres tengan inicialmente factores favorables o de protección a lo largo de su vida reproductiva, tales como ausencia de obesidad central, aumento de la grasa glúteo-femoral, mayor HDL y triglicéridos bajos con relación a los hombres quienes sufren ECV a edades más tempranas, posiblemente por la falta del efecto protector del estradiol y por la presencia de otros factores de riesgo asociados, tales como andrógenos, mayor ingesta de alcohol, tabaquismo, vida sedentaria etc.¹⁵

La mayor edad aumenta el riesgo de muerte por ECV. JW Rich-Edwards¹⁵ des-

cribe cómo en EEUU hay una muerte por evento coronario por cada 17 mujeres menores de 60 años, comparado con 1 de cada 5 hombres, en tanto después de los 60 años, el riesgo se incrementa en las mujeres hasta alcanzar la frecuencia de una muerte coronaria por cada 4, igualando las estadísticas de los hombres en esta época de la vida. Es así como 4 de cada 5 mujeres que fallecen por enfermedad cardiovascular son mayores de 65 años.

Para Colombia, la tasa de mortalidad por enfermedad cardiovascular en mujeres mayores también se incrementa con la edad y pasa de 4,3/100.000 entre los 15 - 44 años a 138,9/100.000 entre los 45 - 64 años y 1.515,7/100.000 en mujeres mayores de 65 años; predominan las enfermedades isquémicas del corazón con 77,4/100.000 entre los 45 y 64 años y 751,1/100.000 en mayores de 65 años.⁸

La mortalidad por enfermedad cardiovascular entre los 45 - 64 años es de 210,6/100.000 para los hombres, en tanto para las mujeres es de 138,9/100.000 con una relación de 1,5 a 1; en mayores de 65 años es de 1.823/100.000 para hombres y 1.515,7/100.000 para mujeres con una relación de 1,3 a 1,0, frecuencias muy semejantes entre hombres y mujeres y diferentes a las informadas por los países desarrollados. Tabla 3.

Es así como estas diferencias de riesgo según el género se disminuyen en la medida en que se incrementa la edad y principalmente durante la menopausia, hasta igualarse. En esta época no sólo se alteran los estrógenos circulantes, sino también los andrógenos del ovario y de las adrenales, que en último término se transformarían a estrógenos; hay un incremento relativo del cortisol, cambios en la composición corporal, con

Edad	Hombres		Mujeres	
15-44 años			- Enfermedades Cardiovasculares	4,3
	210,6 / 100.000		139 / 100.000	
45-64 años	Enfermedades isquémicas corazón	148,3	Enfermedades Isquémicas	77,4
	Agresiones-Homicidios	130,9	Cerebrovasculares	61,5
	E. Cerebrovasculares	62,3	Diabetes	43,5
	Accidentes de tránsito	50,6	Tumores malignos útero	37,6
	Diabetes	39,3	Tumores malignos mama	28,1
	1.823 / 100.000		1.515,7 / 100.000	
> 65 años	Enfermedades Isquémicas corazón	1032,5	Enfermedades isquémicas corazón	751,1
	Cerebrovasculares	547,9	Cerebrovasculares	523,1
	Enferm. vías respiratorias inferiores	538,2	Enferm. Vías respiratorias inferiores	342,9
	Hipertensión	242,6	Diabetes	268
	Diabetes	227,3	Hipertensión	241,5

Tabla 3. Incidencia de causas de mortalidad / 100.000 por edad y género en Colombia

aumento de la grasa abdominal y visceral conformándose la obesidad androide asociada a disminución de la masa muscular y ósea, cambios que se expresan con el aumento del IMC y del perímetro abdominal por encima de 88 cm, y por tanto, aumento en la relación cintura-cadera C/C-. Cuando esta relación C/C es >0.85 y el perímetro abdominal es mayor de 88 cm, se consideran factores de riesgo para enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina y diabetes.

La sumatoria de los múltiples factores de riesgo que convergen durante la menopausia son un desencadenante de la ECV: la alteración en el metabolismo de lípidos cuando se aumentan las lipoproteínas de baja densidad (LDL), su precursor, la lipoproteína de densidad intermedia (IDL) y lipoproteína relacionada (Lp_a), partículas aterogénicas que causan placas en las arterias, y desencadenan reacciones inflamatorias, situación que se agrava con la disminución del HDL-colesterol. El metabolismo de los carbohidratos se altera por el mayor consumo en la dieta, menores requerimientos o vida sedentaria, lo que da origen a la resistencia a la insulina, fenómeno que a la vez altera el metabolismo de las lipoproteínas. También se alteran los factores de coagulación: aumento del fibrinógeno, factor VII, el inhibidor del activador de plasminógeno (PAI-1) que se aumenta por la resistencia a la insulina, la que a su vez inhibe la actividad fibrinolítica, fenómenos relacionados con mayor riesgo de infarto de miocardio.¹⁶

Hipertensión: mujeres con presiones arteriales mayores de 140/90 o con terapia antihipertensiva, tienen factor de riesgo para ECV; la edad por sí misma se constituye en riesgo en la aparición de esta entidad. En Colombia, la prevalencia de HTA es de 12,3%, según estadística del DANE, 1999. Estos porcentajes varían de acuerdo a los estudios efectuados en los últimos años; es así como en nuestro medio, en el estudio efectuado entre 149 empleados de la Universidad de Antioquia de género femenino, entre los 40 y los 59 años, evaluadas y seguidas en el servicio médico durante un período de tres años, se encontró una frecuencia de HTA de 19,46%. Además, se pudo apreciar cómo el incremento de la edad se constituyó en factor de riesgo para sufrir HTA, con una diferencia significativa $p < 0.00$, R en el estudio de corte de las Jornadas de Salud, realizadas en la Clínica las Américas, en Julio de 2002, en 326 mujeres. El porcentaje de HTA fue del 17,48% utilizando los criterios del ATP III, o sea cifras tensionales por encima de 135/85 mm Hg. Tabla 4.^{2, 17, 18}

Tabaquismo: los fumadores tienen un 70% más de probabilidad de padecer enfermedad coronaria que los no fumadores, riesgo que es entre 2 y 4 veces mayor en fumadoras (20 o más cigarrillos/día) que en no fumadoras; además, las mujeres fumadoras son más sensibles que los hombres a sufrir ECV. Cuando sufren un ataque cardíaco tienen mayor riesgo de muerte súbita en la primera hora luego del evento agudo que

Edad	Número	HTA	%
40 a 44	6	0	0
45 a 49	45	6	13,3
50 a 54	74	14	18,9
55 a 59	22	8	36,36
> 60	2	1	50
Total	149	29	19,46

Tabla 4. Comparación de 149 mujeres e incidencia de hipertensión arterial con relación a la edad.
Universidad de Antioquia - Medellín, Colombia

las no-fumadoras, con el agravante de que la menopausia es más temprana en ellas.¹⁹

Se le atribuye al tabaquismo el efecto de inducir una mayor secreción de insulina en las células beta del páncreas, lo que puede constituir el mecanismo fisiopatológico del cigarrillo como factor de riesgo para ECV.²⁰

La suspensión del cigarrillo hace que se disminuya el riesgo de ECV en un período de 3-5 años y llegue a ser igual al de la población general.

El problema de la adicción al cigarrillo es universal. Es así como en el estudio WHI el porcentaje es del 10,5% en mujeres mayores,²¹ en el estudio HERS²² y HERS II²³ es del 12% y el 13% respectivamente, y en el PEPI, en los cinco grupos, oscila entre el 9 y el 16%;²⁴ en Colombia, según el DANE, es del 11,3% en las mujeres,⁸ y en un estudio efectuado en la Unidad de Osteoporosis de la Clínica El Prado (Medellín), en 367 muje-

res, es del 14%, lo que indica que este factor de riesgo tiene las mismas implicaciones en nuestro medio que en el resto del mundo.²⁵

Antecedentes familiares de ECV temprana: la enfermedad cardiovascular aparece más tardíamente en las mujeres, entre 10 y 15 años con relación a los hombres; su máxima frecuencia se da después de los 65 años; es por ello que se habla de enfermedad cardiovascular de aparición prematura cuando se manifiesta antes de esta edad. El antecedente familiar de muertes por enfermedad cardiovascular en mujeres menores de 65 años incrementa el riesgo, en especial cuando ocurre en familiares en primer grado de consanguinidad.

La historia familiar es muy importante en la medida en que cada persona conozca sus antecedentes de hiperlipidemias, trastornos en el metabolismo de los carbohidratos, hipertensión arterial, diabetes y obesidad, entidades que tienen un determinante genético importante.

Dislipidemia: niveles sanguíneos de HDL < 40 mg/dl y LDL > 130 mg/dl: los cambios en los lípidos séricos se inician desde el período de transición menopáusica, alrededor de los últimos períodos menstruales cuando se aprecia disminución leve de HDL en tanto hay elevación de la LDL, hecho que coincide con el último período menstrual; además ocurre elevación del colesterol total y de los triglicéridos.²⁶

En conclusión: en la mujer, con la edad, se incrementan los niveles de LDL, y a los 55 años sobrepasa los niveles del hombre, paralelo con el aumento de peso, en tanto la HDL permanece elevada con relación al hombre y tiene una discreta disminución después de los 55 años pero sin sobrepasar los niveles del hombre.²⁷

Estos cambios en los lípidos tienen gran importancia, ya que la mortalidad es 4 veces mayor en mujeres con HDL bajo con respecto a aquellas que lo tienen elevado. Con la intervención, un incremento de 1 mg/dL de HDL se asocia a una reducción en el riesgo cardiovascular de 3,2% en mujeres y 1,9 a 2,3% en hombres. Se consideran como niveles de riesgo para HDL concentraciones <40 para el ATP III y <50 para el síndrome metabólico.¹⁴

En esta edad es frecuente la asociación de dislipidemias: HDL bajo, colesterol y TGS elevados, con obesidad, diabetes e hipertensión, y la presencia de síndrome metabólico, asociaciones que incrementan el riesgo de ECV.

Factores de riesgo independientes

Estilo de vida: muchos de los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular se modifican o aminoran con los cambios en el estilo de vida, hábitos de vida saludable o eliminación de los factores que generan riesgo.

Se deben tener en cuenta como riesgos cardiovasculares la obesidad, la inactividad física y la dieta aterogénica.

Obesidad: durante la premenopausia predomina la distribución ginecoide de la grasa a nivel de la región glúteo-femoral, en tanto que con la mayor edad, en la menopausia y en los estados de hiperandrogenemia, se incrementa la grasa abdominal e intraabdominal. Se da así una distribución de la grasa conocida como androide, en la que el déficit de esteroides sexuales tiene un papel muy importante. El déficit de estrógenos disminuye la actividad de la lipoproteína lipasa glúteo-femoral e incrementa la abdominal, fenómeno que se potencia con la disminución de la progesterona y el aumento de la estrona, lo que genera cambios en la distribución de la grasa corporal; es así como la grasa intraabdominal se incrementa desde 63 ± 34 cm² en la premenopausia a 88 ± 36 cm² en la menopausia y de $18 \pm 8\%$ de grasa corporal total a $23 \pm 7\%$; por consiguiente, hay un incremento de peso de alrededor de 4 a 5 kilos. La terapia transdérmica con estradiol disminuye los niveles de lipoproteína lipasa en la grasa subcutánea, reforzando la hipótesis de la regulación hormonal de la grasa.^{28, 29}

Con la mayor edad, y principalmente con la llegada de la menopausia, se aprecia incremento del peso, como consecuencia no sólo de los cambios hormonales que ocurren en esta época sino por múltiples causas tales como:

- a. Trastornos metabólicos: como consecuencia de los menores requerimientos calóricos que trae la atrofia muscular
- b. Hábitos alimenticios insanos, tales como comer en exceso, dieta alta en carbohidratos y calorías, comidas con horarios irregulares
- c. Inactividad física
- d. Factores emocionales: depresión, ansiedad, presión social
- e. Polifarmacia: como fenotiacinas, anti-depresivos tricíclicos, litio, ciproheptadina, cortisona, antihistamínicos, glucocorticoides etc.
- f. Abandono del cigarrillo.
- g. Consumo excesivo de alcohol.

La incidencia de obesidad en Estados Unidos, según recientes estudios controlados, es de 34,0% en el HERS, 34,0 y 34,2 en el WHI, de 31 a 39% en los diferentes grupos del PEPI; en Colombia hay un subregistro pues sólo se habla de un 6,4% para las mujeres y no se informa el porcentaje de personas con sobrepeso. En el caso de estudios realizados recientemente a nivel local se establecen unas cifras más altas que las relacionadas internacionalmente, cuando se suman el sobrepeso y la obesidad: en el estudio realizado en la población de la Universidad de Antioquia fue de 40,28% y el 7,04% correspondía a la obesidad; y en las Jornadas realizadas en la Clínica Las Américas en el 2002, presenta una incidencia de 52,4%.^{2, 18} Tabla 5

El mayor riesgo de HTA en personas entre 20 y 45 años tiene relación con el IMC. En personas mayores, el perímetro abdominal y la medida C/C tienen mayor relación con el riesgo de HTA que el IMC. Este concepto es aplicable tanto a hombres como a mujeres.

	Kilos	RR	IC (95%)
Pérdida	> 10	0,75	0,64 - 0,87
	5,0 - 9,9	0,85	0,76 - 0,96
	2,1 - 4,9	0,91	0,82 - 1,00
	± 2,0	1	
Ganancia	2,1 - 4,9	1,28	1,19 - 1,38
	5,0 - 9,9	1,72	1,61 - 1,84
	10,0 - 19,9	2,65	2,48 - 2,82
	20,0 - 24,9	3,92	3,63 - 4,93
	> 25	4,97	4,61 - 5,35

Tabla 5. Riesgo relativo para enfermedad cardiovascular según las modificaciones del peso en Kg con relación a la edad de 25 años

El aumento de peso tiene relación con el riesgo de hipertensión. Ha sido demostrado en el estudio de 82.473 mujeres de la cohorte de las enfermeras, de las cuales 16.395 eran hipertensas (19.87%). En él se evidenció la influencia que ejercía el peso sobre la hipertensión arterial; es así como se apreció que las personas que ganaban entre 10 y 19 Kg de peso con relación a su peso original a los 25 años de edad, presentaban mayor incremento en el riesgo de enfermedad cardiovascular: alrededor de 2,6 veces. Cuando la ganancia era entre 20 y 24,9 Kg, de 3.92 veces; por encima de 25 Kg de 4,97, hecho que se correlaciona también con el IMC. Es así como con un IMC de 24 a 24,9, el riesgo es de 2,12 y se incrementa hasta 6,12 cuando el IMC es mayor de 31. Tabla 7

Las mujeres que ganan más de 20 kilos con relación a su peso original a la edad de 18 años, tienen un incremento en el riesgo de ECV de 2,7 (IC 95% 2,2-3,2), con respecto a las mujeres que sólo ganan 5 kilos, y cuando el IMC está entre 23 y 27, el incremento es de 1,5 a 3,6.³⁰

El aumento de peso se asocia a cambios en la composición corporal, con incremento de la grasa visceral, lo que da origen a mayor resistencia a la insulina, alteración en el perfil lipídico, vasoconstricción y trastornos en los sistemas de coagulación, los cuales han sido asociados a hiperandrogenemia, HTA, y diabetes mellitus, cáncer de mama y de endometrio.³¹

Se postula como posible mecanismo por el cual la obesidad abdominal y es-

pecialmente la visceral son factores de riesgo para la enfermedad cardiovascular, la mayor sensibilidad que tienen los adipocitos a la lipasa celular, fenómeno que incrementa la lipólisis y aumenta los ácidos grasos libres, los que alteran el funcionamiento hepático, disminuyen la depuración de la insulina, estimulan el catabolismo lipídico, inhiben la acción de las enzimas que favorecen el depósito y oxidación de la glucosa, estimulan su producción y ocasionan resistencia a la insulina a nivel hepático, lo que desencadena hiperinsulinismo, fenómeno que también se agrava por la disminución de la recaptación periférica de la insulina a nivel muscular, en el pos-receptor.³²

También es importante apreciar cómo la respuesta y la sensibilidad lipolítica son mayores en los adipocitos intraabdominales que en las células glúteo-femorales y subcutáneas; sin embargo, no se conoce si estas diferencias del tejido adiposo tienen influencia metabólica en reposo o en la oxidación del sustrato.³³⁻³⁵

También se postula al aumento en la actividad simpática, resistencia a la insulina, hiperinsulinemia, retención de sodio y reactividad vascular.^{36, 37}

Personas con IMC menor de 20 o con pérdidas de peso de más de 2 kilos con relación a su peso original a los 18 años de edad, disminuyen el riesgo de HTA. En estudios aleatorizados se ha podido demostrar cómo una pérdida de 9,2 Kg disminuye la presión arterial sistólica en 6,3 mm Hg y la diastólica en 3,1 mm

Hg. La disminución en la presión arterial se le ha atribuido a la disminución en la actividad del sistema renina-angiotensina-aldosterona, no importando los niveles de ingesta de sodio.^{38, 39}

Inactividad física o vida sedentaria: es mayor en esta época de la vida debido a la mayor adinamia y fatigabilidad, cambios en los estados de ánimo, mayor tendencia a la obesidad, frecuencia elevada de enfermedades crónicas, limitaciones físicas por dolores osteomusculares, trastornos visuales, auditivos etc., comportamientos que aumentan el riesgo de mayor obesidad, como también alteraciones en los lípidos y carbohidratos.⁴⁰

Dieta aterogénica: presencia de alimentos en la dieta ricos en grasas no saturadas tales como mantecas, mantequillas y margarinas (grasas vegetales parcialmente hidrogenadas o grasas trans) y carnes que se convierten en fuente de colesterol.

Varias razones hacen que las pacientes en esta época de la vida no tengan una dieta acorde con su estado de salud:

- Se niegan a llevar programas de control alimenticio.
- Tienen dietas ricas en grasas y carbohidratos.
- Llevan horarios de alimentación desordenados.
- No tienen condiciones económicas para seleccionar sus alimentos.
- Sufren disminución o pérdida de la autonomía, lo que afecta la selección y compra de sus alimentos.

- Se encuentran aisladas y dependen de otras personas que les elaboran sus alimentos.³⁸

Factores de riesgo emergentes: con respecto a los factores de riesgo emergentes se deben tener en cuenta la lipoproteína A, homocisteína, protrombina y factores proinflamatorios, PCR ultrasensible, la alteración en el metabolismo de la glucosa y evidencia de enfermedad arteriosclerótica subclínica. Los factores emergentes, aunque no modifican la LDL, sí presentan mayor o menor grado de riesgo para ECV y requieren modificar la conducta médica.

Constelación de factores de riesgo

El síndrome metabólico, denominado también síndrome de resistencia a la insulina, síndrome X, síndrome dismetabólico o síndrome metabólico múltiple, se presenta en la edad adulta y es más frecuente en la menopausia. Es el resultado de la alteración en el metabolismo de los lípidos, como consecuencia de la obesidad centrípeto abdominal.

Según la propuesta del ATPIII, el síndrome metabólico se diagnostica cuando hay 3 o más de los siguientes criterios:

1. Obesidad abdominal, perímetro abdominal mayor de 88 cms.
2. Presión arterial igual o mayor de 130 sobre igual o mayor de 85 mm Hg.
3. HDL menor de 50 mg/dL

4. Triglicéridos iguales o mayores de 150 mg/dL
5. Glucosa en ayunas, igual o mayor de 110 mg/dL

Según el ATP III, el perímetro abdominal se asocia más frecuentemente al síndrome metabólico que el mismo índice de masa corporal, por lo cual es importante que se establezcan estas medidas de evaluación clínica en las pacientes obesas.¹⁶

El síndrome metabólico o de resistencia a la insulina se asocia a elevación del colesterol, triglicéridos y LDL de partículas pequeñas, y disminución de la HDL (conocido como perfil aterogénico), lo cual va parejo con la elevación de los niveles basales de insulina por encima de 13,5, con o sin alteración del metabolismo de la glucosa, relación insulina sobre glucosa mayor de 0,2, o glucosa sobre insulina menor de 4,5, elevación de la protrombina y de factores proinflamatorios como la proteína C reactiva de alta sensibilidad o ultrasensible (hs-CRP). Por lo anterior, el síndrome de resistencia a la insulina es el objetivo secundario de control, luego de la reducción de la LDL, según el ATP III.¹⁶

Entre las causas de hiperinsulinismo se encuentran:

- **Adquiridas:** sobrepeso, menopausia, mayor edad, obesidad, vida sedentaria y dieta rica en carbohidratos
- **Genéticas:** según los informes de la CDC, en Estados Unidos el porcentaje de sobrepeso y obesidad (IMC

por encima de 25), es de dos terceras partes de la población: el 30% son francamente obesos, 8% son diabéticos, y de éstos, 24% tiene síndrome metabólico.^{41, 42}

La intolerancia a la glucosa no es un hecho aislado ya que hace parte del síndrome metabólico-cardiovascular que, a la vez, incluye dislipidemia, hipertensión, obesidad, anomalías de la coagulación, microalbuminuria y aterosclerosis acelerada.⁴¹⁻⁴³

Las Guías para la Prevención de la Enfermedad Cardiovascular en Mujeres, elaboradas por la American Heart Association, clasifican el síndrome metabólico como de riesgo intermedio (entre 10 y 20%)³⁹

La diabetes mellitus tipo II es un fuerte factor de riesgo para ECV; se agrava con el infarto agudo del miocardio y es 2 a 4 veces más frecuente en personas diabéticas con relación al grupo control;^{41, 46} además, secundariamente a la resistencia a la insulina, se generan problemas metabólicos que traen como consecuencia hiperinsulinemia. La HTA, el cigarrillo y la obesidad actúan sinérgicamente con la diabetes. Se incrementa el riesgo de enfermedad crónica en las mujeres diabéticas entre 3 y 6 veces con relación a los hombres, quienes tienen un riesgo de 2 a 3 veces con relación al grupo control, por el efecto del hiperinsulinismo, el cual se asocia a hipertensión debido a su acción vasoconstrictora, aumenta la retención de sodio, favorece la mayor síntesis de grasa, las

dislipidemias y por ende, la aparición de la diabetes mellitus, como también incrementa el riesgo de mortalidad.⁴⁴

Hay que diferenciar el síndrome metabólico X con todas sus implicaciones cardiovasculares, del también denominado síndrome X que corresponde al cuadro clínico que se presenta en personas mayores con insuficiencia ovárica y que se caracteriza por dolor precordial y estudio angiográfico normal, posiblemente como consecuencia de alteración en la microcirculación del corazón.^{45, 46}

Otros factores de riesgo para ECV durante la menopausia, no contemplados por el ATP III

Son múltiples los factores de riesgo que han sido implicados en la ECV. Son los mas importantes los incluidos en el ATP III; sin embargo, en este estudio se han excluido otros factores de riesgo que se relacionan con el envejecimiento, tales como los cambios hormonales que ocurren durante la menopausia y otros que aún no han sido tenidos en cuenta en otros estudios.

Se han incluido como factores de riesgo para ECV entidades ginecológicas tales como hiperandrogenismo, ooforectomía premenopáusica e insuficiencia ovárica precoz.

Hiperandrogenemia

El síndrome de ovario androgénico (SOA): Se considera como factor de ries-

go para ECV prematura; sin embargo, se ha ignorado en los grandes estudios como el de Framingham, y aún en los postulados del ATP III. Recientemente, el Estudio de Salud de las enfermeras considera por primera vez las alteraciones del ciclo menstrual como factor de riesgo para ECV, síntoma que puede llegar a ser un marcador metabólico como manifestación del SOA. El aumento del riesgo ajustado a la edad para ECV no fatal es de 1,25 con un IC del 95% entre 1,07–1,47 y ECV fatal 1,67, con un IC de 1,35–2,06.^{47, 48}

En una revisión, RA Wild trata de aclarar las diferentes teorías acerca de la ECV y el SOA; es así como se han descrito en algunas publicaciones pacientes con SOA que presentan mayor riesgo de obesidad, dislipidemias, HTA y DM. Durante el tercer trimestre del embarazo y en el posparto estas pacientes tienen mayor tendencia a presentar HTA. En otras investigaciones en personas mayores de 35 años, obesas, con SOA, la HTA es 2,5 veces mayor; en la diabetes no insulino dependiente (NIDDM) es 2,5 veces más que en el grupo control. Se considera que en las pacientes con SOA e historia de resistencia a la insulina, la DM se presenta más tempranamente que en el grupo control. En numerosos estudios, el 50% de las pacientes con SOA son obesas, 19,5% presentan el síndrome metabólico y muchas son sedentarias. Se han descrito trastornos lipídicos asociados tales como elevación del colesterol, triglicéridos, VLDL y disminución de la HDL, HDL₂ y la apolipoproteína A₁.⁴⁹⁻⁵¹

Estos cambios pueden también ser un efecto secundario a cambios en la composición corporal y al incremento de grasa abdominal con hiperandrogenemia secundaria, generando un síndrome de resistencia a la insulina. El incremento en la resistencia a la insulina también se agrava con el aumento en los niveles séricos de andrógenos durante los primeros años de la menopausia.^{52, 53}

Ferritina

Con el fin de investigar nuevos factores de riesgo que intervengan en la ECV y que se asocian a la menopausia, se ha estudiado la ferritina. Se le atribuye a la menor concentración de ferritina en mujeres jóvenes un efecto protector para la ECV, además del papel de protección que ejercen los estrógenos, especialmente en personas con ciclos regulares.

Sullivan sostiene que la pérdida de hierro que acompaña a la menstruación evita el exceso de hierro en la sangre y en los tejidos, lo que sería el mecanismo protector para no padecer de ECV durante la vida reproductiva.

La ferritina se incrementa durante la menopausia al desaparecer los ciclos menstruales y se aumenta su concentración plasmática luego del inicio de la menopausia o cuando se practica la histerectomía, lo que puede asociarse a mayores riesgos de ECV; además, también se eleva con el ejercicio, el alcoholismo, el tabaquismo, el consumo de hierro, anticonceptivos orales, etc. Aunque los rangos de la ferritina son muy amplios, lo ideal es tener concentraciones dentro de niveles fisiológicos. La hipótesis se fundamenta en que el hierro es un factor oxidante, deletéreo y antagónico del factor protector que ejercen los estrógenos.^{54, 55} Tabla 6

En observaciones como el Estudio de Framingham, en las mujeres sometidas a histerectomía sin ooforectomía el incremento de la ferritina puede ser la causa del aumento de riesgo de padecer coronariopatía.

El papel del hierro como catalizador en la oxidación lipídica genera una serie de eventos que conducen a la formación de la placa ateromatosa. Todas estas experiencias aportaron evidencia de la toxicidad del hierro a través de su acción catalizadora de radicales libres.

	ng/ml
Hombre	17- 430
Premenopausia	10 – 120
Posmenopausia	10 – 180

Tabla 6. Concentración de los niveles de ferritina

Medicamentos

Como hormonas: estrógenos, andrógenos y anabólicos pueden ser inductores de hipertrigliceridemia y estimular la reducción del HDL, especialmente los dos últimos por el incremento de la resistencia a la insulina.

Manejo de la ECV- Prevención

A pesar de la alta frecuencia de morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular en la mujer adulta, esta dolencia no es tan temida por las mujeres como el cáncer de mama y aún las mismas entidades de salud no le dan la importancia que merece,^{56, 39} Tabla 7.

En Colombia hay pocos estudios dirigidos a conocer la asociación existente entre factores de riesgo y enfermedad cardiovascular, excepto los que se realizaron en las Jornadas de Salud de la Clí-

nica las Américas¹⁸, Medellín-Colombia, del que se tienen los resultados generales en 326 mujeres estudiadas: síndrome metabólico 16,25%, que asciende al 25% en la menopausia, 17,48% de HTA, 1,8% de ECV, 1,5% de diabetes, 75,2% de vida sedentaria y 14,4% de fumadoras, además de otros datos que se publicarán posteriormente. Por ello es necesario planear estudios poblacionales en nuestro medio con el fin de conocer nuestra realidad y poder así establecer programas de promoción, prevención y tratamiento, como también hacer una distribución racional de los recursos en salud.

Como la ECV es la principal causa de muerte en las mujeres mayores, es necesario establecer programas masivos de promoción y prevención, dirigidos a detectar y prevenir tempranamente los factores de riesgo, estimular hábitos positivos en el estilo de vida y eliminar o

Objetivo: DISMINUIR EL LDL	Modificar el estilo de vida: <ul style="list-style-type: none"> • Tabaquismo • Actividad física • Obesidad • Dieta anti-aterogénica
	Control de lípidos
	Prevención y manejo del síndrome metabólico
	Control de factores de riesgo emergentes
	Dislipidemias secundarias: <ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus • Hipotiroidismo • Enfermedad hepática obstructiva • Insuficiencia renal crónica • Medicamentos: anabólicos, progestinas y corticosteroides
	Depresión

Tabla 7. Conductas dirigidas a prevenir el riesgo de enfermedades cardiovasculares

atenuar los factores de riesgo prevenibles. Estos programas deben ir dirigidos no sólo a modificar los lípidos y principalmente disminuir la LDL, sino a controlar todos los demás factores de riesgo y evitar las noxas que generen riesgo.

Los beneficios de un buen control de factores de riesgo se pueden apreciar en las siguientes cifras:⁵⁵

- | | |
|---|-----------|
| - Dejar de fumar | 50 - 80 % |
| - Dejar el alcohol. | 50 % |
| - Control de la obesidad | 35 - 60 % |
| - Ejercicio físico | 50 - 60 % |
| - Uso de aspirina | 33 %. |
| - Descenso del
colesterol : x C/ 1% | 3 % |
| - Disminución de la presión
arterial diastólica: x c/1 mm. | 2 - 3 % |

Estrategias para una salud nutricional en la transición y en la menopausia

Modificar los estilos de vida

La actividad física tiene como finalidades

- Estimular el equilibrio y dar fortaleza muscular,
- Aumentar la masa ósea,
- Mantener una buena reserva del sistema cardiovascular,
- Mantener un peso saludable,
- Mejorar el estado de la salud mental.

Dieta a base de frutas y vegetales y escasa en carbohidratos. Tener una ali-

mentación frecuente y moderada, no omitir el desayuno.

Resolver y enfrentar adecuadamente los problemas con el fin de manejar el estrés en forma saludable.

Intervenciones en el estilo de vida, de acuerdo a las guías de prevención cardiovascular, basadas en evidencias, de la American Heart Association, que se resumen en lo siguiente:

- **No fumar:** evitar un ambiente de contaminación de tabaco (**Clase I-nivel B**).
- **Actividad física:** 30 minutos diarios (caminar con intensidad), preferiblemente todos los días de la semana (**Clase I-nivel B**).
- **Rehabilitación cardíaca:** en aquellas mujeres con síndrome coronario agudo y reciente (**Clase I-nivel B**).
- **Dieta saludable para el corazón:** vegetales, pescados, gramíneas, legumbres, proteínas bajas en grasas saturadas (**Clase I-nivel B**).
- **Mantenimiento o reducción de peso:** con un IMC entre 18,5-24,9 Kg/m² o una circunferencia de la cintura menor de 35 pulgadas (**Clase I-nivel B**).
- **Factores psicológicos:** se debe evaluar y controlar la depresión.
- **Ácidos grasos Omega 3:** como suplemento de la dieta se deben considerar como factor de riesgo (**Clase I-nivel B**).
- **Ácido fólico:** como suplemento se debe considerar como de alto riesgo, excepto en pacientes con niveles elevados de homocisteína (**Clase I-nivel B**).

Intervención en factor de riesgo mayor

- **Presión arterial-estilo de vida:** llevar un estilo de vida que permita mantener la PA < 120/8 mm Hg (**Clase I-nivel B**).
- **Presión arterial-medicamentos:** la farmacoterapia está indicada cuando la PA es >de 140/90 mm Hg o aún menor, en entidades que comprometen órganos blanco como la diabetes. Los diuréticos tiazídicos deben hacer parte del régimen de medicamentos en la mayoría de las pacientes, a menos que haya alguna contraindicación (**Clase I-nivel A**).
- **Lípidos y lipoproteínas:** los niveles óptimos son LDL-C < 100 mg/dL, HDL-C >50 mg/dL, triglicéridos < 150 mg/dL y los No-HDL-C (colesterol total-HDL colesterol) < 130 mg/dL, niveles que se deben asegurar con las modificaciones en el estilo de vida (**Clase I-nivel B**).
- **Lípidos-terapia dietética:** en mujeres de alto riesgo o cuando la LDL-C está elevada, la ingesta de grasas saturadas debe ser reducida a < 7% de calorías, colesterol a < 200 mg/d y también la ingesta de grasas trans debe ser reducida (**Clase I-nivel B**).
- **Lípidos-farmacoterapia-alto riesgo:** en mujeres de alto riesgo con LDL-C >100 iniciar farmacoterapia para disminuirla (preferiblemente estatinas), simultáneamente con modificación en el estilo de vida, e iniciar estatinas en mujeres de alto riesgo con LDL-C

<100 a menos que estén contraindicadas (**Clase I-nivel B**).

- **Lípidos-farmacoterapia-riesgo intermedio:** en mujeres de riesgo intermedio con LDL-C > 130, iniciar farmacoterapia para disminuirla (preferiblemente estatinas), simultáneamente con modificación en el estilo de vida, o iniciar niacina o fibratos cuando el HDL-C es bajo o el colesterol-no HDL está elevado, una vez se alcance el objetivo de bajar los niveles de LDL-C (**Clase I-nivel B**).
- **Diabetes:** el estilo de vida y la farmacoterapia deben ser utilizados para alcanzar una HbA <7% en mujeres con diabetes (**Clase I-nivel B**).

Prevención con medicamentos

- En mujeres con **riesgo alto** utilizar aspirina (75-162 mg), o si hay intolerancia, clopidogrel, a menos que esté contraindicado (**Clase I-nivel A**).
- En mujeres con **riesgo intermedio** utilizar aspirina (75-162 mg), siempre y cuando PA sea controlada y sean mayores los beneficios que los riesgos gastrointestinales (**Clase I-nivel B**).
- **Los Beta-bloqueadores** deben utilizarse indefinidamente en todas las mujeres que tengan historia de infarto del miocardio o de síndrome de isquemia crónica, a menos que estén contraindicados (**Clase I-nivel A**).
- **Los Inhibidores del ECA** (inhibidor de la enzima convertidora de angio-

tensina): deben ser utilizados en mujeres de alto riesgo a menos que estén contraindicados (**Clase I-nivel A**).

- **ARBs** (bloqueadores del receptor de angiotensina II): deben ser utilizados en mujeres de alto riesgo con evidencia clínica de insuficiencia cardíaca o con una fracción de eyección < 40%, cuando tienen intolerancia a los inhibidores del ACE (**Clase I-nivel B**).

Prevención de la fibrilación y del infarto

- **Warfarina-fibrilación auricular:** se debe prescribir la warfarina en mujeres con fibrilación crónica o paroxística atrial con el fin de mantener un INR en 2,0 a 3,0, a menos que se considere que el riesgo de infarto es bajo. (**Clase I-nivel A**).
- **Aspirina-fibrilación auricular:** debe utilizarse en mujeres con fibrilación auricular o crónica cuando la warfarina está contraindicada o existe bajo riesgo de infarto < 1% al año (**Clase I-nivel A**).

Intervenciones Clase III

- **Terapia hormonal:** en mujeres posmenopáusicas no se debe iniciar la terapia de estrógenos más progestinas, para prevenir la enfermedad cardiovascular (Clase III-nivel A).

Estrógenos más progestinas no se deben continuar en mujeres para prevenir la enfermedad cardiovascular (Clase III-nivel C).

Otras formas de terapia hormonal (estrógenos solos) no se deben iniciar o continuar para prevenir la ECV en mujeres posmenopáusicas, dependiendo de las futuras investigaciones (Clase III-nivel C).

- **Suplementos de antioxidantes:** las vitaminas antioxidantes no deben ser utilizadas para prevenir la ECV, dependiendo de las futuras investigaciones (Clase III-nivel A).
- **Aspirina-bajo riesgo:** no se recomienda el uso rutinario de la aspirina en mujeres de bajo riesgo dependiendo de las futuras investigaciones (Clase III-nivel B).

Evidence-Based Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in Women. Circulation 2004;109:672-693

Realidades de un problema

En este tipo de acción se debe tener en cuenta que, aunque los eventos cardiovasculares son más frecuentes en hombres que en mujeres, la mortalidad es más frecuente en mujeres, debido a varios factores que inciden en la determinación y diagnóstico correctos.

- Los síntomas precordiales son confundidos frecuentemente con síntomas de mama, neuritis de intercostales e, incluso, estados conversivos.
- La mayoría de las mujeres que mueren de enfermedad coronaria no tienen historia de síntomas previos.
- Una vez que ocurre el accidente cardiovascular, la atención y el diagnóstico

tico de ECV es más tardío en la mujer que en el hombre.

En los Estados Unidos, cada año mueren 500.000 mujeres; sin embargo la mortalidad en los últimos 30 años por accidentes cerebro-vasculares ha disminuido en un 60% y en un 30% por enfermedad coronaria; es claro que entre el 60 y el 70% de esta disminución se debe a las acciones preventivas impuestas por los sistemas de salud.

Por todo lo anterior es necesario que se establezca una cultura médica dirigida a establecer programas de pro-

moción de la salud y prevención de las enfermedades cardiovasculares y considerar que la ECV puede ser la principal causa de consulta en las mujeres adultas mayores, en la atención en los programas de urgencia y programas educativos a hombres y mujeres, mayores que incluya su entorno familiar y social.

También es necesario detectar precozmente los factores de riesgo, no sólo para enfermedad cardiovascular sino para osteoporosis, Alzheimer, etc., con el fin de prevenir, modificar o aminorar sus efectos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Crawford S L, Johannes CB. The epidemiology of cardiovascular disease in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metabol* 1998; 84: 1803-1806.
2. Sánchez F, Díaz J, Ochoa FL, Roldán C. Características demográficas de una población femenina en climaterio, con vinculación laboral universitaria, y su relación con la enfermedad hipertensiva. *Rev Colomb Menopausia* (en prensa).
3. Life expectancy and infant mortality estimates from Population Division of the United Nations Secretariat, World Population Prospects: The 2000 Revision, Volume I: Comprehensive Tables (United Nations publication, Sales No. E.01.XIII.8).
4. Chiappe de Villa ML. Demografía actual: proyecciones sobre la menopausia y el climaterio en Colombia. *Rev Colomb Menopausia* 1994; 1:51-56.
5. Gómez S, Vélez AL. Programa nacional de investigación en salud pública y sistemas de salud. Avances en capacitación. *Col Méd* 1998; 29:92-6. Disponible en <http://colombiamedica.univalle.edu.co/Vol29No2-3/programa.pdf> Consultado el 28 de Febrero de 2004.
6. Colombia. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Colombia: proyecciones anuales de población por sexo y edad, 1985-2015. Bogotá: DANE; 1998. Disponible en: http://www.dane.gov.co/inf_est/inf_est.htm Consultado el 29 de Sbre de 2003.
7. O' Connor B. Heart disease women. *Fértil Steril* 1994; 62: S 2. 127S-132S.
8. Ministerio de Salud. Instituto Nacional de Salud. Salud en Colombia. Indicadores básicos 2002.
9. González M, de la Hoz F. Mortalidad por enfermedades crónicas no-transmisibles en Colombia. *Epidemiol Nac* 2002; 7:205-32.
10. González M. Principales causas de mortalidad por cáncer en Colombia. *Epidemiol. Nac* 2003; 8:41-56.
11. Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Menopause and

- the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316:1105-10.
12. Pearson TA. New tools for coronary risk assessment. What are their advantages and limitations? *Circulation* 2002; 105:886.
13. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations. *Circulation* 1999; 100:1481-1492.
14. Expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) (Adult Treatment Panel III) *JAMA* 2001; 285: 2486-2497.
15. Rich-Edwards JW, Manson JE, Hennekens CH, Buring JE. Medical progress: the primary prevention of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1995; 332:1758-1766.
16. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. Menopause and risk factors for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1989; 321:641-646.
17. Ministerio de Salud. II Estudio Nacional de Factores de Riesgo de Enfermedades Crónicas (ENFREC II) y III Estudio Nacional de Salud Bucal (ENSAB III) 1998.
18. Jornadas Cardiovasculares de Factores de Riesgo - Clínica Las Américas y División de Investigación, Facultad de Medicina, CES - Medellín 2002. *Rev. Col. Cardiol.* 2003. Abstract.
19. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study 1998. *Br Med J* 1998; 316: 1043-1047.
20. Os I, Hoieggren A, Larsen A, Sandset PM, Djurovic S, Berg K, et al. Smoking and relation to other risk factors in postmenopausal women with coronary artery disease, with particular reference to whole blood viscosity and beta-cell function. *J Intern Med* 2003; 253 (2):232-9.
21. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288: 321-33.
22. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, Riggs B, Vittinghoff E. Randomized trial of estrogen plus progestin for secondary prevention of coronary heart disease in postmenopausal women. Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Group. *JAMA.* 1998; 280:605-13.
23. HERS Research Group: Cardiovascular disease outcomes during 6.8 years of hormone therapy heart and estrogen/progestin replacement study follow-up (HERS II) *JAMA* 2002; 288: 49-57.
24. The writing group for the PEPI trial. Effects of estrogen or estrogen/progestin regimens on heart disease risk factors in postmenopausal women. The Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) Trial. *JAMA* 1995; 273:199-208.
25. Álvarez R, Ochoa F, Molina J, Molina JF, Castañeda A, Naranjo C, Sánchez F. Factores de riesgo relacionados con la osteoporosis en una población consultante. Estudio de casos y controles. *Rev Colomb Menopausia* 2003; 9: 307-316.
26. Matthews KA, Meilahn E, Kuller LH, Kelsey SF, Caggiula AW, Wing RR. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity and plasma aldosterone levels in obese patients. *NJ England Med* 1981; 304:930-3. *Op. cit.*
27. Kannel WB. Nutrition and the occurrence and prevention of cardiovascular disease in the elderly. *Nutr Rev* 1988;46:68-78.
28. Price TM, O'Brien SN, Welter BH, George R, Anandjiwala J, Kilgore M. Estrogen regulation of adipose tissue lipoprotein lipase. Possible mechanism of body fat distribution. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 101-107.
29. Simkin-Silverman LR, Wing RR. Weight gain during menopause: is it inevitable or can it be prevented? *Postgrad Med* 2000;108(3):47-56.
30. Colditz GA, Coakley E. Weight, weight gain, activity and major illnesses: the nurses health study. *Int J Sports Medic* 1997; 18:Suppl 3: S162-S170.

31. Price TM, O'Brien SN, Welter BH, George R, Anandjiwala J, Kilgore M. Estrogen regulation of adipose tissue lipoprotein lipase. Possible mechanism of body fat distribution. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 178: 101-107.
32. Manson JE, Colditz GA, Stampfer MT, et al. A prospective study of obesity and risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1990; 322:882-9.
33. Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga PL. Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med* 1991;151(1):97-102.
34. Simkin-Silverman LR, Wing RR. Op. cit.
35. Lovejoy JC, Smith SR, Rood JC. Comparison of regional fat distribution and health risk factors in middle-aged white and african american women: The healthy transitions study. *Obesity Research* 2001;9:10-16.
36. Tuc MI, Sowers J, Dornfeld L, Kleizik G, Maxwell M. The effect of weight reduction on blood pressure, plasma renin activity and plasma aldosterona levels in obese patients. *NJ England Med* 1981; 304:930-3.
37. Huang Z, Willett WC, Manson JE, Rosner B, Stampfer MJ, Speizer FE, Colditz GA. Body weight, weight change, and risk for hypertension in women. *Ann Intern Med* 1998; 128:81-88.
38. Tuc MI, Sowers J, Dornfeld L, Kleizik G, Maxwell M. op. cit.
39. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* 2004; 109: 672 - 693.
40. Bonow RO, Eckel R, H. Diet, obesity, and cardiovascular risk. *N Engl J Med* 2003;348:2057-2058.
41. Schrott HG, Bittner V, Vittinghoff E, Herrington DM, Hulley S. (Hers Research Group). Adherence to national cholesterol education program treatment goals in postmenopausal women with heart disease. *JAMA* 1997; 277:1281-86.
42. Hulley S, Grady D, Bush T, Furberg C, Herrington D, et al. Op. cit.
43. De Fronzo RA. Pharmacologic therapy for type 2 diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1999; 131:281-303.
44. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham Study. *Circulation* 1979; 59:8-13.
45. Kennedy JW, Kaiser GC, Fischer LD, et al. Clinical and angiographic predictors of operative mortality from the Collaborative Study in Coronary Artery Surgery (CASS). *Circulation* 1981; 63:793-802.
46. Sarrel PM, Linsay D, Rossano G, Poole-Wilson PA. Angina and normal coronary arteries in women: Gynecologic findings. *Am J Obstet Gynecol* 1992;167:467-72.
47. Solomon CG, Hu FB, Dunaif A, Rich-Edwards JE, Stampfer MJ, Willett WC, Speizer FE, Manson JE. Menstrual cycle irregularity and risk for future cardiovascular disease. *J Endocrinol Metabolism* 2002; 87: 2013-2017.
48. Legro RS, Finegood D, Dunaif A.A fasting glucose to insulin ratio s a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Endocrinol Metabolism* 1998; 83: 2694-2698.
49. Skafar DF, Xu R, Morales J, Ram J, Sowers JR. Female sex hormones and cardiovascular disease in women. *J Endocrinol Metabolism* 1997;82: 3913-3918.
50. Dahlgren E, Johansson S, Lindstedt G, Knutsson F, Oden A, Janson PO, Mattson LA, Crona N, Lundberg PA. Women with polycystic ovary syndrome wedge resected in 1956 to 1965: a long-term follow-up focusing on natural history and circulating hormones. *Fertil Steril* 1992; 57(3):505-13.
51. Wild R. Polycystic ovary syndrome: a risk for coronary artery disease?. *Am J Obstet Gynecol* 2002;186:35-43.
52. Loucks TL, Talbott EO, McHugh KP, Keelan M, Berga SL, Guzick DS. Do polycystic-appearing ovaries affect the risk of cardiovascular disease among women with polycystic ovary syndrome? *Fertil Steril* 2000; 74 (3):547-52.
53. Birdsall MA, Farquhar C M, White HD. Association between polycystic ovaries and extent

- of coronary artery disease in women having cardiac catheterization. *Ann Int Med* 1997;126: 32-35.
54. Sullivan JL: The iron paradigm of ischemic heart disease. *Am Heart J* 1989;117: 1177-1188.
55. De Valk B, Marx J J, Iron M. Atherosclerosis and ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 1999; 159:1542-1548.
56. Manson JE, et al. The primary prevention of coronary infarction. *NEJM* 1992; 326: 1406-1416.

17

Factores psicosociales

José Fernando Orrego Palacio,¹ Luis Gaviria Vélez²

INTRODUCCIÓN

En nuestra búsqueda de la verdad hemos llegado a desarrollar y utilizar disciplinas dentro del método científico que nos permiten descartar lo superfluo y apoyarnos en lo relevante. Tal es el caso de la medicina basada en la evidencia, por medio de la cual se espera aumentar el éxito de nuestros tratamientos, al tiempo que se reducen los intentos terapéuticos fallidos. Además de los costos adicionales que se generan al no obtener evoluciones ni desenlaces positivos, la gran preocupación consiste en reducir la morbilidad y la mortalidad. Muchos hemos creído siempre que algunos aspectos de difícil medición pueden tener un impacto verdadero en el ejercicio de la medicina, v.gr. algunos cirujanos prefieren no operar cuando se dan cuenta de que el paciente está excesivamente ansioso o teme-

roso. No se trata de superstición, es simplemente la observación empírica que una y otra vez nos recuerda que lo emocional tiene una gran capacidad de afectar lo orgánico.

Rene Dubois dijo en una ocasión: "A veces lo más mensurable nos hace perder de vista cosas muy importantes". Antes no había manera de medir el impacto que tiene una emoción en la fisiología humana; entonces, era mejor evitar el tema, al menos en ambientes académicos serios. Hablar de ello era considerado especulativo y restaba seriedad a quien lo hiciera.

A principios del siglo XX, un médico de la Universidad de Harvard, Walter Cannon, ya hablaba de la reacción de lucha o huida que experimenta un ser viviente cuando su vida o integridad son amenazadas. En los cincuenta, un médico de la Universidad de Montreal, Hans

¹ Médico psiquiatra

² Psicólogo clínico, Ph D Psicofisiología

Selye, lanzaba su propuesta acerca del impacto del estrés psicológico en la salud.

Sólo a mediados de los sesenta nace el *biofeedback* (biorretroinformación) como disciplina de investigación y herramienta de terapia. Aunque el tiempo se encargó de desanimar algunas de las propuestas terapéuticas del *biofeedback*, su vigencia desde el punto de vista investigativo se mantuvo intacta gracias a la calidad de los instrumentos biomédicos que se siguen desarrollando. Por su alta resolución, los monitores computarizados nos permiten observar los mínimos pero significativos cambios que en la fisiología humana genera un pensamiento y más aún, una emoción.

Los desarrollos en bioquímica permiten contar con parámetros antes no disponibles tales como la presencia de las interleukinas. Todo esto nos lleva a entender porque las escuelas de medicina de universidades tan prestigiosas como Harvard y Ohio State cuentan con programas serios de investigación en el campo de la medicina del estrés. Personajes como Herbert Benson (Harvard) y Janice Kiecolt-Glaser (Ohio State) son proponentes de peso que han ayudado en los últimos tiempos a verificar fenomenologías que ya no podemos descartar. A continuación deseamos compartir algunas revisiones hechas alrededor de materiales sumamente interesantes y que con seguridad van a generar inquietudes entre los estudiosos de este texto.

Existe consenso en que las crisis emocionales están relacionadas con la en-

fermedad isquémica coronaria. Diferentes trabajos muestran que el estrés psicosocial y los trastornos psiquiátricos son factores de riesgo para dicha patología. Hay evidencia que relaciona la enfermedad coronaria con 5 aspectos: depresión, ansiedad, factores de personalidad y carácter, aislamiento social y estrés crónico y agudo. Los hallazgos de A. Rozanski y colaboradores¹ demuestran que el estrés agudo genera isquemias miocárdicas, promueve arritmogénesis, estimula la función plaquetaria e incrementa la viscosidad sanguínea por hemoconcentración. Los mecanismos causales se pueden dividir en: conductuales, que son actitudes adversas a la salud, tales como fumar, sedentarismo, dieta, etc., y fisiopatológicos directos como los neuroendocrinos y la activación plaquetaria. El uso de nuevas tecnologías y los estudios en modelos animales han permitido investigar ampliamente y poco a poco conocer sobre los mecanismos mas implicados.

DEPRESIÓN

Los síntomas depresivos constituyen un factor de riesgo para cardiopatía coronaria. Ford y colaboradores siguieron un grupo de 1.190 hombres durante un período de más de 40 años, encontrando que los pacientes deprimidos tuvieron dos veces más riesgo de desarrollar enfermedad cardíaca o ataque al corazón.²

Estudios recientes en pacientes cardiovasculares han reportado un 1,5 (95% CI 1,0-2,3) a 4,5 (95% CI 1,7-12,4) de mayor

riesgo relativo de muerte por causas cardíacas en un período de seguimiento entre 6 y 27 años en pacientes con historia de depresión.³⁻⁷

Ariyo y colaboradores,⁸ en un estudio multicéntrico que comenzó en 1989, en el que evaluaron los factores de riesgo cardiovascular de 5.888 americanos de 65 años en adelante, sin evidencia basal de cardiopatía coronaria en 4.493 participantes, quienes proporcionaban información anual acerca de tendencias depresivas, encontraron que en los participantes con mayor puntaje de depresión acumulada, el riesgo de cardiopatía coronaria aumentaba un 40% y el riesgo de muerte 60% vs. los individuos con menos depresión.

Un riesgo incrementado de sufrir enfermedad coronaria fue descrito no sólo en pacientes con depresión mayor sino también en aquellos con síntomas de depresión menor y disforia.^{9, 10}

En una cohorte de 2.832 sujetos que participaron en el estudio National Health Examination Follow-up Study (seguimiento promedio de 12,4 años), sin historia de enfermedad coronaria u otro tipo de enfermedad seria de base, 11% tenían el afecto deprimido; 10,8% reportaban desesperación moderada y el 2,9% reportaron desesperación severa. La depresión y la desesperación fueron más comunes entre las mujeres, los negros y en personas con menos educación, no casadas, fumadoras o inactivas físicamente. Después de hacer los ajustes por demografía y factores de riesgo,

los pacientes con afecto deprimido y desesperación tenían un riesgo relativo de sufrir enfermedad coronaria fatal de 1,5 y 1,6 respectivamente. El afecto deprimido y la desesperación fueron incluso asociados a un riesgo aumentado de eventos coronarios no fatales.¹¹

Barefoot y colaboradores encontraron que al cabo de un seguimiento a 10 años de haber sufrido un IAM, los pacientes deprimidos presentaban un riesgo mayor de muerte que los no deprimidos. La presencia de síntomas depresivos, aún sin criterios diagnósticos completos para depresión, está asociada con un incremento del riesgo para eventos cardíacos.¹²

En agosto del 2003, Bluementhal y colaboradores, de la Duke University, publicaron su descubrimiento: la depresión duplica el riesgo de muerte después de cirugía de puentes de arterias coronarias.¹³

En febrero 9 del 2004, Archives of Internal Medicine publicaba un estudio realizado por Wassertheil-Smoller y colaboradores,¹⁴ en el cual se observaba que las mujeres de edad avanzada con síntomas de depresión tienen un riesgo aumentado de desarrollar enfermedad cardiovascular y de muerte.

La desesperanza, aspecto de la depresión, ha sido relacionada con muerte súbita tanto en estudios observacionales como en modelos animales.¹⁵

Un fenómeno relacionado es el "cansancio vital", cuya presencia predice eventos coronarios en personas sanas¹⁶ y en

fermas.¹⁷ Los autores hipotetizan que la depleción motivacional, el agotamiento consistente con la extenuación vital y una vitalidad emocional decrecida, puede ser la llave para el mecanismo por el cual la depresión tenga el efecto de mortalidad.¹⁸

Mecanismos fisiopatológicos

Estudios generales indican que la depresión puede tener un comportamiento y un efecto fisiopatológico en la enfermedad coronaria.

La depresión de por sí está asociada con la falta de adherencia a la modificación de factores de riesgo en muchas condiciones médicas, reticencia a seguir las recomendaciones dietéticas y a realizar cambios en el estilo de vida que sean capaces de incrementar las cifras de sobrevida, por ejemplo: el no abandono del hábito del cigarrillo, mal control glicémico en el diabético y una pobre adherencia a la prescripción médica en general.¹⁹⁻²⁷

Cambios en el tono cardíaco: durante una crisis depresiva hay aumento del tono simpático y disminuye el tono parasimpático del corazón, lo cual hace al paciente más susceptible de presentar arritmias ventriculares por daño en el control vagal²⁸. Hay reducción de la rata de variabilidad cardíaca.²⁹

Aumento de la actividad plaquetaria y liberación de productos plaquetarios tales como factor 4 plaquetario y beta-tromboglobulina.³⁰ Hay una disminu-

ción de la biodisponibilidad de la serotonina, que a su vez incrementa la actividad de las plaquetas. Además, la serotonina es un inhibidor del tono simpático. Los IRSS facilitan la recuperación autonómica del corazón después del infarto en deprimidos.

Otros factores biológicos involucrados son: el aumento de calcio en las plaquetas y una menor disponibilidad del óxido nítrico (NO) que inhibe la agregación plaquetaria.

Los síntomas depresivos severos se correlacionan con la hipercortisolemia³¹ y en forma negativa con los niveles séricos de sodio y el recuento de leucocitos en sangre (¿disfunción neuroendocrina o inmune?)

El apoyo emocional insuficiente que aumenta el aislamiento social aumenta 3-4 veces el riesgo de mortalidad.

Se da una dificultad diagnóstica por el concepto de que la depresión es una respuesta "normal" después de una enfermedad que amenaza la vida. Existen riesgos reales durante la recuperación. El significado de síntomas vegetativos como son: pérdida de peso, fatiga, anorexia y debilidad, es difícil de establecer.

El tratamiento mejora el pronóstico, principalmente en la depresión leve o moderada.³²

La rehabilitación del paciente deprimido en general es menos exitosa y sus estilos de vida están relacionados con

una menor tasa de sobrevida, al ser dado de alta.

Los IRSS reducen el riesgo de IAM al atenuar la activación plaquetaria producida por la serotonina, como parece demostrarlo el trabajo de Sauer y colaboradores³³ con 883 pacientes que presentaron un primer episodio de IAM, comparados con 2.990 pacientes del grupo control.

McFarlane y colaboradores observaron en 38 pacientes durante dos años de seguimiento, que la sertralina mejoró la frecuencia y la tasa de variabilidad cardíaca.

el control vagal³⁷ que disminuye además el control del reflejo ortostático.³⁸

La hiperreactividad del sistema nervioso simpático ha sido definida como la tendencia individual a tener exageradas frecuencias cardíacas y presiones arteriales en respuesta a un estímulo conductual que la persona interprete como enojo, desafío o aversión. Se ha observado una mayor progresión de arteriosclerosis carotídea entre individuos que manifestaban elevación de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial a desafíos psicológicos.³⁹

ANSIEDAD

Estudios recientes han asociado los desórdenes de ansiedad con la muerte cardíaca, y quienes los padecen están destinados a una muerte súbita sin asociación con infarto agudo del miocardio, si se compara con la población general.³⁴ Estos estudios no incluyen mujeres, género en el cual son más comunes los trastornos de ansiedad, por lo que se requieren estudios epidemiológicos en mayor escala.

Mecanismos fisiopatológicos

La asociación entre ansiedad y muerte súbita, sin infarto miocárdico, sugiere que las arritmias ventriculares pueden ser el mecanismo involucrado para muerte cardíaca en los pacientes con trastornos de ansiedad. Se ha observado que éstos tienen una disminución de su rata de variabilidad cardíaca³⁵ y un incremento en la estimulación simpática³⁶ o un daño en

ESTRÉS

El estrés y la ansiedad incrementan la frecuencia cardíaca, aumentan la demanda de oxigenación miocárdica y disminuyen la perfusión coronaria. A largo plazo el estrés contribuye a la producción de arteriosclerosis, aterogénesis y disfunción endotelial. También aumenta la estimulación simpática, al favorecer la aparición de hipertensión arterial, arritmias y muerte súbita.

El estrés causado por duelo aumenta notablemente el riesgo de muerte, particularmente por enfermedad cardíaca isquémica, como lo demuestra el estudio realizado por J Kaprio y colaboradores⁴⁰, en una población de 95.647 personas viudas. El riesgo era mayor justo después de la pérdida afectiva.

El estrés causado por enojo puede generar arritmias, tal como lo confirma el

estudio de Rachel Lampert y colaboradores,⁴¹ realizado con un grupo de pacientes con desfibriladores y cardioresectores implantables (ICDs). Estos resultados han sido confirmados, en 2004, por Kop y colaboradores⁴²

Un estudio reciente llevado a cabo por Yan y colaboradores,⁴³ demuestra que personas jóvenes impacientes y con actitudes hostiles, tienen un riesgo mucho mayor de sufrir hipertensión arterial a medida que envejecen. De hecho, ambos factores fueron asociados independientemente con un incremento doble en el riesgo de hipertensión.

En relación con las observaciones anteriores, Barefoot⁴⁴ (Duke University Medical Center) y Schneiderman (University of Miami) sugieren que estos factores no actúan por sí solos, sino de dos posibles formas: la primera, generando hábitos negativos y conductas no saludables como el fumar. La segunda, porque existen consecuencias biológicas como la reactividad cardiovascular y neuroendocrina al estrés. Ellos anotan también que no se debe descartar el papel que juegan los factores genéticos.

El enojo y la hostilidad tienen una alta relación con la posibilidad de desarrollar fibrilación auricular, tal como lo demuestra un reciente estudio realizado por Elaine D. Eaker y colaboradores.⁴⁵

Un grupo de investigadores de UCLA, en 1988,⁴⁶ decidieron cuantificar la relación causal entre estrés mental agudo e isquemia miocárdica. Para ello evalua-

ron la función cardíaca de los sujetos durante determinadas tareas mentales, como realizan ejercicios de aritmética y hablar en público, entre otras, y compararon los resultados con aquellos inducidos por ejercicio físico. De los pacientes que tenían enfermedad de arterias coronarias, el 59% exhibieron anomalías del movimiento segmentario de la pared ventricular durante los períodos de estrés mental y 36% presentaron una caída de la fracción de eyección de más de 5%. La isquemia inducida por estrés mental fue sintomáticamente "silenciosa" en el 83% de los pacientes. La magnitud de la disfunción cardíaca inducida al hablar en público fue similar a la inducida con ejercicio físico.

Una de las conclusiones fue que el estrés mental relevante a nivel personal puede ser un factor precipitante de isquemia miocárdica -a menudo silenciosa- en pacientes con enfermedad coronaria.

Otro estudio, realizado por Lorenzo Ghiadoni y colaboradores,⁴⁷ demuestra que episodios cortos de estrés mental pueden causar disfunción endotelial transitoria, aún en personas jóvenes y saludables.

El estrés no sólo influye en la aparición de la enfermedad cardíaca, sino que puede influir en los resultados de las intervenciones. Un estudio realizado en la Universidad de Ohio por Kiecolt-Glasser y colaboradores,⁴⁸ refleja que algo tan transitorio, predecible y benigno como es el estrés asociado a la época de exámenes, puede retardar el proceso de cicatrización de una herida hasta en un

40%. Se observó además una declinación de 68% en la producción de IL-1 mRNA durante este tiempo, lo cual brinda evidencia de un posible mecanismo inmunológico implicado en la fisiopatología.

En el Departamento de Psiquiatría y Ciencias del Comportamiento del Centro Médico de la Universidad de Duke, Blumenthal y colaboradores⁴⁹ corroboraron que las intervenciones conductuales, como hacer ejercicio físico y practicar estrategias de manejo del estrés, ofrecen beneficios adicionales al tratamiento médico en pacientes cardíacos.

Witte y colaboradores,⁵¹ en Holanda, en 1996, encontraron un 50% más de muerte por enfermedad coronaria en hombres, el día de un partido de fútbol por la Eurocopa, entre Holanda y Francia. Se asocia aquí un alto consumo de licor, cigarrillo o un gran consumo de comidas.

Un modelo ve el estrés laboral como el resultado de mucha carga de trabajo y baja recompensa. Este modelo predice eventos cardíacos y ha sido correlacionado con la progresión de la aterosclerosis carotídea.⁵⁰

Otro modelo ve el estrés laboral como la presencia de alta demanda y bajo poder de decisión. En un estudio con 1.928 hombres trabajadores seguidos a 6 años, este modelo fue asociado con un incremento de 4 veces en el riesgo de muerte relacionada con el sistema cardiovascular.

Se ha descrito sinergia en la combinación de dos factores psicosociales, lo que

magnifica el riesgo de manera similar a como lo hacen los factores de riesgo convencionales como hipercolesterolemia, fumar, etc.

Estudios con monos "cynomolgos" dominantes ofrecen evidencia fuerte de que los efectos aterogénicos del estrés crónico son dependientes de la activación simpática. También se observó que bajo condiciones de estrés crónico puede ocurrir daño endotelial aun sin provocación dietética; para que esto ocurra no es necesario siempre que haya una arteriosclerosis subyacente previa.⁵²

Estresores agudos tales como duelos, terremotos o actividades terroristas pueden incrementar la rata de eventos cardíacos. En este proceso participan un aumento en las demandas de oxígeno, provocación de vasoconstricción y aumento de la resistencia vascular periférica. Para sustentar estas observaciones son necesarios estudios prospectivos que clarifiquen y reproduzcan estos hallazgos.

Lown y colaboradores⁵³ plantean que tres factores contribuyen a la generación de arritmias cardíacas: inestabilidad eléctrica del miocardio, un evento gatillo y un estado patológico crónico e intenso, que puede incluir depresión y desesperanza.

PERSONALIDAD

Kempe, en 1945, planteó la relación entre la cardiopatía coronaria y la personalidad tipo A, la cual corresponde a un individuo ambicioso, ávido de poder,

competidor, insaciable, con sensación de frustración e impotencia por no lograr el nivel deseado.

Friedman y Rosenman, médicos cardiólogos, en 1974 en un estudio conducido con 3.500 pacientes, encontraron relación entre personalidad tipo A y enfermedad coronaria. Hallaron además cifras elevadas de colesterol, triglicéridos, hiperinsulinemia y adrenalina.

Aunque la personalidad tipo A sigue recibiendo atención, una serie de estudios no ha encontrado correlación entre ella y la enfermedad coronaria.⁵⁴ La falta de consistencia puede deberse al amplio síndrome clínico que representa la personalidad tipo A la cual genera muchos factores de confusión al momento de los estudios.

Las personas con competitividad excesiva, impaciencia y hostilidad, se describen con conducta tipo A. M Myrtek en un metaanálisis,⁵⁵ reportó una asociación entre enfermedad coronaria y el componente de hostilidad de la personalidad tipo A.

Mecanismos fisiológicos

La hostilidad puede afectar la actividad aterogénica por mecanismos conductuales: fumar, dieta inadecuada, obesidad y alcoholismo.⁵⁶ Además, los individuos hostiles tienen otros factores de riesgo asociados, como el aislamiento; manifiestan mayores cifras de frecuencia cardíaca y presión arterial en respuesta a estímulos⁵⁷ y son más propensos a sufrir hipercolesterolemia y altos

niveles de catecolaminas circulantes. También se reporta en ellos disminución de la modulación cardíaca vagal y aumento de la reactividad plaquetaria.

AISLAMIENTO Y FALTA DE SOPORTE SOCIAL

El estudio del sistema de soporte social y cómo el individuo lo percibe, ha recibido mucha atención.

Una red social pequeña se asocia, en promedio, con un incremento de 2 ó 3 veces en la incidencia de enfermedad coronaria. Igualmente, bajos niveles de percepción de soporte social elevan el riesgo, hasta 3 veces, de un evento cardíaco futuro.⁵⁸

Finalmente, estudios en animales, han implicado los factores sociales en la generación de aterogénesis.⁵⁹

Mecanismos fisiopatológicos

Estudios en animales han reportado asociación entre aislamiento social e hipercolesterolemia.⁶⁰

Otros estudios en humanos han reportado relación entre la calidad en las relaciones sociales y los niveles urinarios de epinefrina y la frecuencia cardíaca en reposo.

En suma, los datos sugieren que los factores sociales promueven aterogénesis a través de la activación del sistema nervioso autónomo.

RECOMENDACIONES

Buscar, diagnosticar y tratar y/o remitir a psiquiatría, los pacientes con trastornos de ansiedad, depresión y estrés, etc., aún desde antes de presentar eventos coronarios.

Atender integralmente los pacientes con enfermedad coronaria, en un equipo interdisciplinario.

Cuando son necesarios los antidepresivos, utilizar preferencialmente los IRSS.

Realizar intervenciones específicas para cada paciente y con objetivos claros y precisos sobre el factor de riesgo psicosocial que presenta.

Es necesario que los médicos enfatizen en el papel de los factores de riesgo psicosociales en la consejería que brindan a sus pacientes. Por lo tanto, deben ser conscientes de los avances que se realicen en el estudio de estos temas.

Es necesario evaluar la efectividad de las intervenciones psiquiátricas para pacientes cardíacos e implementarlas en los equipos médicos.

Entre algunos médicos existe la percepción de que los factores psicosociales no merecen mucha atención, por múltiples razones:

- Muchos no son conscientes o no están informados acerca de la fuerte asociación entre factores de riesgo psicosocial y enfermedad coronaria.

- La falta de consenso sobre algunos de estos factores.
- La falta de pericia para asistir al paciente en este tema.
- La gran demanda de tiempo y trabajo que exigen las intervenciones sobre factores psicosociales.
- Falta divulgación entre la comunidad médica y las autoridades de salud acerca del valor práctico de la psiquiatría de enlace y de la aparición relativamente reciente de un gran cuerpo de investigación alrededor de la antes no bien definida interfase mente/cuerpo.

Existen procedimientos de fácil aplicación y bajo costo que han probado su efectividad en el ambiente hospitalario y en el día a día. Se trata de actividades guiadas que promueven la autorregulación, como la respiración completa, la imaginación dirigida y la respuesta de la relajación. Ayudan a reducir la ansiedad asociada con la incertidumbre y el temor que experimentan los pacientes y sus acompañantes cuando se enfrentan a episodios agudos de la enfermedad coronaria y sirven para afrontar de manera más serena el impacto que causan los eventos estresantes en general.

Un apoyo psicoterapéutico adecuado, usualmente compuesto por sesiones frecuentes de corta duración, suele ayudar a los pacientes hospitalizados a tolerar mejor su estadía y a cooperar de manera más eficaz en el proceso terapéutico. Adicionalmente, se puede lograr una mayor adherencia (*compliance*) al tratamiento cuando se establece una

relación de confianza que trasciende el acto médico o quirúrgico. Éste es un aspecto que la investigación actual ha dejado de lado. El médico tiene una oportunidad muy grande de influir y persuadir al paciente para que adopte cambios en su estilo de vida y promueva algo que es nuevo en nuestro campo, como es el autocuidado.

Debemos recordar que somos médicos de cuerpos y también de almas. Tenemos la capacidad de influir en los estados de ánimo y en las actitudes de nuestros pacientes. Unas palabras del médico que permitan una aceptación de la realidad, al tiempo que admitan una razonable esperanza, podrían despertar el optimismo del paciente. Un estudio de 1.300 hombres con seguimiento a 10 años, conducido por Laura D. Kubzansky,⁶¹ demostró que una actitud optimista para explicar y enfrentar el día a día puede reducir el riesgo de enfermedad coronaria en personas adultas mayores.

La responsabilidad no es toda del paciente. Existen factores como duelos no elaborados, resentimientos no resueltos o perdonados, pérdida del gozo de vivir (*joie de vivre*) y tendencias autodestructivas que, si no se abordan adecuada-

mente, pueden echar a perder de manera dramática todos los esfuerzos del equipo médico.

Por otra parte, en nuestra práctica en las Unidades de Cuidados Intensivos observamos constantemente que tanto en la evolución como en los desenlaces se genera un impacto positivo cuando el médico despliega una actitud benévola, paciente y empática, tomándose tiempo para informar y educar al paciente y a su familia acerca de los procedimientos y la enfermedad.

Cada vez es más evidente la influencia que tienen la mente, los estados de ánimo y el pensamiento en la aparición, desarrollo y desenlace de la enfermedad. Nuestros pacientes nos recuerdan constantemente la necesidad de ir más allá del procedimiento, de la medicación, y acercarnos de manera cálida y respetuosa a la posibilidad de ayudar a quien sufre para que movilice adicionalmente sus propios recursos para alcanzar su curación. Como decía Albert Schweitzer: "Hay un secreto bien guardado en nuestra profesión. Nuestra labor consiste en despertar el médico que hay dentro de cada paciente para que lo cure. No se lo digáis a nadie".

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan J. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. *Circulation* 1999; 99:2192-2217.
2. Ford, DE, et al. Depresión is a risk factor for coronary artery disease in men. The precursors study. *Archives of Internal Medicine* 1998; 158 (13): 1422-1426.
3. Anda R, Williamson D, Jones D, et al. Depressed affect, hopelessness, and the risk of ischemic heart disease in a cohort of U.S adults. *Epidemiology* 1993; 4:285-94.
4. Aromaa A, Raitasalo R, Reunanen A, et al. Depression and cardiovascular diseases. *Acta Psychiatr Scand Suppl* 1994; 377:77-82.
5. Barefoot JC, Schroll M. Symptoms of depression, acute myocardial infarction, and total mortality in a community sample. *Circulation* 1996; 93:1976-80.
6. Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB, et al. Depression and long-term mortality risk in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1996; 78:613-7.
7. Pratt LA, Ford DE, Crum RM, et al. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction, prospective data from the Baltimore ECA follow-up. *Circulation* 1996; 94:3123-9.
8. Ariyo A, et al. Síntomas depresivos y riesgo de cardiopatía coronaria en los ancianos americanos. *Circulation* 2000; 102: 1773-1779.
9. Anda R, Williamson D, Jones D, et al. *Op. cit.*
10. Pratt LA, Ford DE, Crum RM, et al. Depression, psychotropic medication, and risk of myocardial infarction, *op. cit.*
11. Anda R, Williamson D, Jones D et al. *Op. cit.*
12. Barefoot JC, Helms MJ, Mark DB, et al. Depression and long-term mortality. *Op. cit.*
13. Blumenthal JA, Lett HS, Babyak MA, et al. Depression as a risk factor for mortality after coronary artery bypass surgery. *Lancet* 2003; 362:604-609.
14. Wassertheil-Smoller S, Shumaker S, Ockene J, et al. Depression and cardiovascular sequelae in menopausal women. The Women's Health Initiative. *Arch Intern Med* 2004; 164:289-298.
15. Ritcher C. On the phenomenon of sudden death in animals and man. *Psychosom Med* 1957; 19:190-198.
16. Appels A, Mulder P. Excess fatigue as a precursor of myocardial infarction. *Eur Heart J* 1988; 9:758-764.
17. Kop WJ, Appels A, Mendes de Leon CF, De Swart HB, Bar FW. Vital exhaustion predicts new cardiac events after successful coronary angioplasty. *Psychom Medicine* 1994; 56:281-287.
18. Schluz R, Beach SR, Ives DG, et al. Association between depresión and mortality in older adults: The Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med* 2000; 160:1761-8.
19. McDermott MM, Schmitt B, Wallner E. Impact of medication non adherente on coronary heart disease outcomes. A critical review. *Arch Intern Med* 1997; 157:1921-9.
20. Hortwitz RI, Viscoli CM, Berkman L, et al. Treatment adherence and risk of death after a myocardial infarction. *Lancet* 1990; 336:542-5.
21. Druss BG. Cardiovascular procedures in patients with mental disorders. *JAMA* 2000; 283:3198-9.
22. Druss BG, Bradford DW, Rosenheck RA et al. Mental disorders and use of cardiovascular procedures alter myocardial infarction *JAMA* 2000; 283:506-11
23. Glassman AH, Helzer JE, Covey LS, et al. Smoking, smoking cessation, and major depression. *JAMA* 1990; 264:1546-9.
24. Covey LS, Glassman AH, Stetner F, et al. A randomized trial of sertraline as a cessation aid for smokers with a history of major depression. *AM J Psychiatry* 2002; 159:1731-7.
25. Ziegelstein RC, Fauerbach JA, Stevens SS, et al. Patients with depression are less likely to

- follow recommendations to reduce cardiac risk during recovery from a myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2000; 160:1818-23.
26. Carney RM, Freedland KE, Eisen SA, et al. Major depression and medication adherence in elderly patients with coronary artery disease. *Health Psychol* 1995; 14:88-90.
27. Lustman PJ, Anderson RJ, Freedland KE, et al. Depression and poor glycemic control: a meta-analytic review of the literature. *Diabetes Care* 2000; 23:934-42.
28. Watkins LL, Grossman P. Association of depressive symptoms with reduced baroreflex cardiac control in coronary artery disease. *Am Heart J* 1999; 37:453-457.
29. Carney RM, Saunders RD, Freedland KE, Stein P, Rich MW, Jaffe AS. Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1995; 76:562-564.
30. Musselman DL, Tomer A, Manatunga AK, Knight BT, Porter MR, Kasey S, Marzec U, Harker et al. Exaggerated platelet reactivity in major depression. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1313-1317.
31. Carroll BJ, Curtis GC, Davies BM, Mendels J, Sugarman AA. Urinary free cortisol excretion in depression. *Psychol Med* 1976; 6:43-50.
32. Lesperance F, Frasere-Smith N, Talajic M, Bourassa M. Five-years risk of cardiac mortality in relation to initial severity and one-year changes in depression symptoms after myocardial infarction. *Circulation* 2002; 105: 1049-53.
33. Sauer WH, Berlin JA, Kimmel SE. Selective serotonin reuptake inhibitors and myocardial infarction. *Circulation* 2001; 104: 1894-8.
34. Haines AP, Imeson JD, Meade TW. Phobic anxiety and ischemic heart disease. *BMJ* 1987; 295: 297-299.
35. Kawachi I, Sparrow D, Vokonas PS, Weiss ST. Decreased heart rate variability in men with phobic anxiety. *Am J Cardiol* 1995; 75: 882-5.
36. Lown B, Verrier RL, Corbalan R. Psychologic stress as a threshold for repetitive ventricular response. *Science* 1973; 182: 834-6.
37. Rich MW, Saini J, Kleiger RE, Carney RM, Tevelde A, Freeland KE. Correlation of heart rate variability with clinical and angiographic variables and late mortality after coronary angiography. *Am J Cardiol* 1988; 62: 59-66.
38. Watkins LL, Grossman P, Krishnan R, Sherwood A. Anxiety and vagal control of heart risk. *Psychosom Med* 1998; 60: 498-502.
39. Witte DR, et al. Cardiovascular mortality in dutch men during 1996 european football championship: longitudinal study *British Medical Journal* 2000; 321, 7276:1552-4.
40. Kaprio J, Koskenvuo M, Rita H. Mortality after bereavement: a prospective study of 95,647 widowed persons. *American Journal of Public Health* 1987; 77, Issue 3 283-287.
41. Lampert R, Joska T, Burg MM, Batsford WP, McPherson CA, Jain D. Emotional and physical precipitants of ventricular arrhythmia. *Circulation* 2002; 106:1800.
42. Kop WJ, Krantz DS, Nearing BD, et al. Effects of acute mental stress and exercise on T-wave alternans in patients with implantable cardioverter defibrillators and controls. *Circulation* 2004; 109: 1864-69. DOI:10.1161/01.CIR.00001124726.72615.60. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org>.
43. Yan L, Liu K, Matthews KA, et al. Psychosocial factors and risk of hypertension. The coronary artery risk development in young adults (CARDIA) study. *JAMA* 2003; 290:2138-2148.
44. Williams RB, Barefoot JC, Schneiderman N. Psychosocial risk factor for cardiovascular disease. More than one culprit at work. *JAMA* 2003; 290:2190-2192.
45. Eaker ED, Sullivan LM, Kelly-Hayes M, et al. Anger and hostility predict the development of atrial fibrillation in men in the Framingham Offspring Study. *Circulation* 2004; 109(10):1267-71.
46. Rozanski A, Bairey CN, Krantz DS, Friedman J, Resser KJ, Morell M, et al. Mental stress and the induction of silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *JAMA* 1988; 318 (16): 1005-1012.

47. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2000; 102:2473.
48. Marucha PT, Kiecolt-Glaser JK, Favagehi M. Mucosal wound healing is impaired by examination stress. *Psychosomatic Medicine* 1998; 60: 362-365.
49. Blumenthal JA, Jiang W, Babyak MA, Krantz DS, Coleman RE, et al. Stress management and exercise training in cardiac patients with myocardial ischemia. Effects on prognosis and evaluation of mechanisms. *Archives of Internal Medicine* 1997; 157(19): 2213-2223.
50. Lynch J, Krause N, Kaplan GA, Salonen R, Salonen JT. Work place demands, economic reward, an progression of carotid atherosclerosis. *Circulation* 1997; 96:302-7.
51. White D, Preusler W, Reifart N, Schwarz F, Storger H, Hofmann M, Klopper JW, Silberer E. Results after coronary bypass operation. *Dtsch Med Wochen Schr.* 1996 Mar 29; 121(13):398-401.
52. Lown B, Verrier RL, Rabinowitz SH. Neural and psychological mechanisms and the problem of sudden cardiac death. *Am J Cardiol* 1977; 39:890-902.
53. Lown B, Verrier RL, Rabinowitz SH. *Op. cit.*
54. Dimsdale JE, Hackett TP, Hutter AM Jr, Block PC, Catanzano DM, White PJ. Type A behavior an angiographic findings. *J Psychosom Res* 1979; 23:273-276.
55. Myrtek M. Meta-analyses of prospective studies on coronary heart disease, type A personality, and hostility. *Internal J Cardiology* 2001; 79:245-251.
56. Everson S, Kauhanen J, Kaplan G, Goldberg D, Julkunen J, Toumlehto, et al. Hostility, and increased risk of mortality, and acute myocardial infarction: the mediating role of behavioral risk factor. *Am J Epidemiol* 1977; 146:142-152.
57. Suárez EC, Blumenthal JA. Ambulatory blood pressure responses during daily life in high and low hostile patients with a recent myocardial infarction. *J Cardiopulm Rehabil* 1991; 11:169-175.
58. Blazer DG. Social support and mortality in an elderly community population. *Am J Epidemiol* 1982; 115:684-964.
59. Shively CA, Clarkson TB, Kaplan JR. Social deprivation and coronary artery atherosclerosis in female cynomolgus monkeys. *Atherosclerosis* 1998; 77:69-76.
60. Sapolsky RM, Alberts SC, Altman J. Hypercortisolism associated with social subordination or social isolation among wild baboons. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:1137-43.
61. Kubzansky LD, Sparrow D, Vokonas P, Kawachi I. Is the glass half empty or half full? A prospective study of optimism and coronary heart disease in the normative aging study. *Psychosomatic Medicine* 2001; 63:910-916.

Nicolás I. Jaramillo Gómez

Si desea compartir una muestra del libro electrónico con alguien, por favor invítele a bajarla de manera directa y gratuita a

<http://luisgaviria.org/publicat.htm>



ISBN: 958-97098-7-7

Editor:

Nicolás I. Jaramillo Gómez

© Derechos reservados